



Sağlık Bakımı ile İlişkili İnfeksiyonlardan İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı: 4 Yıllık Bir Çalışma

The Frequency of Extended Spectrum Beta-Lactamase in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Health-Care Associated Infections: A Four-Year Study

Laser ŞANAL¹, Ayhanım TÜMTÜRK²

¹ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

² Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Şanal L, Tümtürk A. Sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı: 4 yıllık bir çalışma. FLORA 2019;24(1):32-36.

ÖZET

Giriş: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. başta olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyesi bakterilerde giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Hastanemizde Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında yatan ve "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tanı kriterlerine göre sağlık bakımı ilişkili infeksiyon tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların klinik örneklerinde üreyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyon tanısı almış hastalardan izole edilen toplam 621 *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşu (2014 yılından 151, 2015 yılından 214, 2016 yılından 129 ve 2017 yılından 127 adet olmak üzere) dahil edilmiştir. GSBL pozitifliği *E. coli* suşlarında 2014 yılında %60.8, 2015 yılında %71.1, 2016 yılında %72.7 ve 2017 yılında %65; *K. pneumoniae* suşlarında ise 2014 yılında %38.7, 2015 yılında %52.7, 2016 yılında %38.4 ve 2017 yılında %25.5 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: GSBL üretiminin doğru tespiti ve tedavide göz önünde bulundurulması bu enzimlere sahip suşlarla meydana gelen infeksiyonların tedavisinde başarı şansını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

SUMMARY

The Frequency of Extended Spectrum Beta-Lactamase in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Health-Care Associated Infections: A Four-Year StudyLaser ŞANAL¹, Ayhanım TÜMTÜRK²¹Department of Medical Microbiology, Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Ankara, Turkey²Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Introduction: Extended spectrum beta-lactamase production is detected more frequently in members of the Enterobacteriaceae family, especially in *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains. In this study, it was aimed to investigate ESBL frequency in *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from health-care associated infections.

Materials and Methods: Patients admitted to our hospital between January 2014-December 2017 with the diagnosis of "health care associated infection" according to Centers for Disease Control and Prevention criteria were retrospectively reviewed. Double disc synergy method was used to evaluate ESBL positivity in *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from the clinical samples of these patients.

Results: A total of 621 *E. coli* and *K. pneumoniae* strains (151 strains in 2014, 214 strains in 2015, 129 strains in 2016 and 127 strains in 2017) isolated from health-care associated infections were included into the study. ESBL positivity was detected as 60.8% in 2014, 71.1% in 2015, 72.7% in 2016 and 65.0% in 2017 for *E. coli* strains and 38.7% in 2014, 52.7% in 2015, 38.4% in 2016 and 25.5% in 2017 for *K. pneumoniae* strains, respectively.

Conclusion: It is important to define ESBL production correctly in the laboratory to enhance success in the treatment of infections that have these enzymes.

Key Words: *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; Extended spectrum beta-lactamases

GİRİŞ

Nozokomiyal enfeksiyon, hastane kaynaklı enfeksiyon veya hastane enfeksiyonu tanımları birbirini karşılamakla birlikte son yıllarda yapılan yayınlarda daha çok sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanımı kullanılmaktadır. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar, hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanır ve genellikle hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde ortaya çıkar^[1].

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar, hem hastalar hem de sağlık hizmeti sunucuları için birçok açıdan kayıplara neden olduğundan, tüm dünyada üzerinde yoğun olarak çalışılan bir konudur. Bu enfeksiyonlar morbidite ve mortalite hızını artırır, asıl hastalığın tablosunu ağırlaştırır ve hastanede

yatış süresini uzatır, yaşam kalitesini bozar, hasta ve ailesi için yüksek maliyete neden olur, iş gücü ve üretkenlik kayıpları yaşanır^[2].

Enterobacteriaceae üyelerinde beta-laktam direncinden sıklıkla sorumlu olan mekanizma genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimidir. Özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde görülen ve sayıları 350'yi aşan GSBL tipi ile oluşan direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artarak önemli bir sorun haline gelmiştir^[3].

Bu çalışmada, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suslarında GSBL sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hastanemizde Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında yatan ve "Centers for Disease Cont-

rol and Prevention (CDC)” tanı kriterlerine göre sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyon tanısı almış hastaların klinik örneklerinde üreyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği retrospektif olarak incelendi. GSBL pozitifliği çift disk sinerji yöntemiyle araştırıldı. Çift disk sinerji testinde, Mueller-Hinton agarın merkezine amoksisilin/klavulanik asit (20/10 µg) diski ve bu diskin etrafına merkezden merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri yerleştirildi. Plaklar 18-20 saat süreyle 37°C’de inkübe edildi. Disklerden herhangi birinin inhibisyon zonunun amoksisilin/klavulanik asit diskine bakan kısmında genişleme olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi^[4].

BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyon tanısı almış hastalarda 2014 yılında 151, 2015 yılında 214, 2016 yılında 129 ve 2017 yılında 127 adet olmak üzere 4 yılda toplam 621 *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşu değerlendirilmeye alınmıştır.

GSBL pozitifliği *E. coli* suşlarında 2014 yılında %60.8, 2015 yılında %71.1, 2016 yılında %72.7 ve 2017 yılında %65.0; *K. pneumoniae* suşlarında ise 2014 yılında %38.7, 2015 yılında %52.7, 2016 yılında %38.4 ve 2017 yılında %25.5 olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

TARTIŞMA

GSBL enzimlerinin son yıllardaki hızlı artışı, bu enzimleri taşıyan bakteriler tarafından oluşan

infeksiyonların tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. Bu nedenle bakterilerin beta-laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenmesi tedavi başarısını arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır^[5].

GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarıyla oluşan infeksiyonlar hem Türkiye’de hem de dünyada ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Gündem ve arkadaşları, idrar kültürlerinden izole ettikleri 308 *E. coli* ve 54 *Klebsiella* spp. suşunda GSBL oranını sırasıyla %20.8 ve %38.9 olarak saptamışlardır^[5]. Sağlam ve arkadaşları, kan kültürlerinden izole ettikleri 95 *E. coli* suşunun 37 (%39)’ünün GSBL oluşturduğunu tespit etmişlerdir^[6]. Uyanık ve arkadaşları ise yine kan kültürlerinden izole ettikleri 88 *E. coli* suşunun 39 (%44)’unda ve 34 *K. pneumoniae* suşunun 15 (%44)’inde GSBL varlığı saptamışlardır^[7]. Ağca’nın yapmış olduğu çalışmada klinik örneklerden izole edilen 426 *E. coli* ve 56 *K. pneumoniae* suşunda GSBL üretim oranı *E. coli*’de %15, *K. pneumoniae*’da %36 olarak tespit edilmiştir^[8]. Karagöz ve arkadaşları, 2010 yılında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 644 *E. coli* suşunun 141 (%21.9)’ünün, 2011 yılında ise 1520 *E. coli* suşunun 380 (%25)’inin GSBL ürettiğini saptamışlardır^[9]. Akyar ve arkadaşları, Ocak 2004-Aralık 2008 tarihleri arasında yapmış oldukları geniş çaplı araştırmada, değişik merkezlerden topladıkları 15.434 *E. coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunun GSBL oluşturma oranlarının yıllara göre dağılımını incelemişlerdir. *E. coli* suşlarının GSBL oluşturma oranlarının her yıl bir önceki yıla göre

Tablo 1. Sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı

Mikroorganizma	Yıllar			
	2014	2015	2016	2017
<i>Escherichia coli</i> (n)	120	159	77	80
GSBL n (%)	73 (60.8)	113 (71.1)	56 (72.7)	52 (65)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n)	31	55	52	47
GSBL n (%)	12 (38.7)	29 (52.7)	20 (38.4)	12 (25.5)
Toplam (n)	151	214	129	127
GSBL n (%)	86 (56.9)	143 (66.8)	76 (58.9)	64 (50.3)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

artış gösterdiğini ve 2004 yılında %3.8'den 2008 yılında %17.2'ye çıktığını saptamışlardır. *Klebsiella* suslarında ise 2004 ve 2005 yıllarında yakın olan oranların 2006 yılında anlamlı derecede arttığını (%7.7'den %15.7'ye, $p < 0.001$) ayrıca 2007 ve 2008 yıllarında oranın yüksek düzeyde (%16.3) devam ettiğini belirlemişlerdir^[10]. Alpay ve arkadaşları, üriner sistem infeksiyonu ön tanısı ile gönderilen örneklerden izole ettikleri 562 *E. coli* susunda GSBL pozitifliğini %27 (152 sus) olarak tespit etmişlerdir^[11]. Pekintürk ve arkadaşları, 2011-2015 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 804 *E. coli* ve 315 *Klebsiella* spp. susunda GSBL pozitifliğini sırasıyla %47 ve %45 olarak tespit etmişlerdir^[12]. Balcı ve arkadaşları, kan kültürlerinden izole ettikleri 240 *E. coli* susunda GSBL oranını %34, 70 *K. pneumoniae* susunda ise %24 olarak saptamışlardır^[13]. Bizim çalışmamızda, hastanemizde sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlardan izole edilen *E. coli* suslarında GSBL oranları 2014 yılında %60.8, 2015 yılında %71.1, 2016 yılında %72.7 ve 2017 yılında %65 olarak tespit edilmiş olup, ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan daha yüksek oranlar saptanmıştır (Tablo 1). Yüksek orana, seçmiş olduğumuz hastaların sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyon tanısı almış hasta grubu olmasının katkısı olduğu düşüncesindeyiz. *K. pneumoniae* suslarında ise 2014 yılında %38.7, 2015 yılında %52.7, 2016 yılında %38.4 ve 2017 yılında %25.5 GSBL pozitiflik oranları tespit edilmiştir (Tablo 1). *K. pneumoniae* için tespit ettiğimiz GSBL oranları ise ülkemizdeki literatür bilgileriyle uyumlu olarak saptanmıştır.

Ülkemizde olduğu gibi dünyada da konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ho ve arkadaşları, 702 *E. coli* ve 472 *Klebsiella* spp. susları için GSBL üretimini sırasıyla %11 ve %13 olarak bildirmişlerdir^[14]. Metri ve arkadaşları, Hindistan'da üriner sistemden izole ettikleri 171 *E. coli* susunda GSBL üretimini %40.4 (69 sus), 58 *K. pneumoniae* susunda ise %44.9 (26 sus) olarak saptamışlardır^[15]. Quan ve arkadaşlarının Çin'de yapmış oldukları çok merkezli (28 merkez) çalışmada, *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği %55.5 (355/640), *K. pneumoniae* izolatlarında ise %16.5 (46/279) olarak tespit edilmiştir^[16] Guzman-Blanco ve arkadaşları Latin Amerika'da

17 ülkeden verileri derleyerek yapmış oldukları çalışmada, nozokomiyal *Enterobacteriaceae* suslarında 2005'ten 2014 yılına kadar *E. coli* suslarında %32, *K. pneumoniae* suslarında ise %58'e varan oranlarda GSBL pozitifliğinin arttığını saptamışlardır^[17]. Ejaz ve arkadaşları Pakistan'da üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri 544 *E. coli* ve 538 *K. pneumoniae* susunda GSBL pozitifliğini sırasıyla %57.4 ve %71.7 olarak belirlemişlerdir^[18]. Ashrafian ve arkadaşları İran'da çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 211 *E. coli* susunda GSBL oranını %26.5, 128 *K. pneumoniae* susunda ise %43 olarak saptamışlardır^[19]. Dünya literatürüne baktığımızda çalışmamızda *E. coli* susları için tespit ettiğimiz GSBL oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun yine seçmiş olduğumuz hastaların sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyon tanısı almış hasta grubu olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz. *K. pneumoniae* suslarında ise bölgeden bölgeye değişen GSBL pozitiflik oranları görülse de tespit ettiğimiz oranların yüksek olduğu düşüncesindeyiz.

Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler bakterisid etkili olmalarının yanı sıra yan etkilerinin de az olması nedeniyle oldukça sık tercih edilmektedir. Ancak bu antibiyotiklerin klinik kullanımlarının artmasıyla beta-laktamlara bağlı direnç oranları da artmaktadır. Bu nedenle GSBL üretiminin rutin uygulamalarla ortaya konulması bu infeksiyonlarla mücadelede önemlidir. Bakterilerin GSBL üretimlerinin araştırılması, doğru tespiti, klinisyenlere bildirilmesi ve tedavide göz önünde bulundurulması bu enzimlere sahip suslarla meydana gelen infeksiyonların tedavisinde başarı şansını arttıracaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: LŞ, AT

Analiz/Yorum: LŞ

Veri Sağlama: AT

Yazım: LŞ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: LŞ

Onaylama: LŞ, AT

KAYNAKLAR

1. Yenilmez E, Ülçay A, Görenek L, Diktaş H. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların güncel tanımları. *J Clin Anal Med* 2015;6:401-4.
2. Ağırbaş İ, Akbulut Y, Azap A, Çiftçi E, Önder ÖR, Doğanay Payziner P. Sağlık bakım ilişkili enfeksiyonların maliyet analizi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2015;68:71-6.
3. Altınkanat Gelmez G, Söyletir G. Determination of mutant prevention concentration in extended spectrum beta lactamases producing enterobacteriaceae. *Experimed* 2018;8:1-6.
4. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended spectrum beta-lactamases in members of family Enterobacteriaceae: comparison of the double disk and three-dimensional tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1877-82.
5. Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci. *JCEI* 2013;4:56-62.
6. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay MA, Erçal MD, Sarlı Ş ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2011;25:250-5.
7. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2010;24:86-91.
8. Aşca H. *Escherichia Coli* Ve *Klebsiella Pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;25:169-73.
9. Karagöz G, Kadanalı A, Dede B, Çomoğlu Ş, Yücel FM, Bektaşoğlu MF. *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç oranları. *TAF Prev Med Bull* 2013;12:291-6.
10. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, Sangüzel Sar N, Gültekin M, Ercis S ve ark. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *ANKEM Derg* 2010;24:34-41.
11. Alpay Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükgengin B. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif *Escherichia coli* ile oluşan komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler karbapenemlere alternatif olabilir mi? *ANKEM Derg* 2017;31:85-91.
12. Pekintürk N, Akgüneş A. Yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranları: 2011-2015 verileri. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2017;74:221-8.
13. Balcı U, Turhan Ö, Ögünç D, Günsüren F, Yalçın AN. Genişlemiş Spektrumlu β -laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarında risk faktörleri ve mortalite. *Klimik Dergisi* 2014;27:15-20.
14. Ho PL, Tsang DN, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended spectrum beta-lactamases and their prevalence among *E. coli* and *Klebsiella* species in Hong Kong. *APMIS* 2000;108:237-40.
15. Metri BC, Jyothi P, Peerapur BV. Detection of ESBL in *E. coli* and *K. pneumoniae* isolated from urinary tract infection. *Indian J Nephrol* 2012;22:401-2.
16. Quan J, Zhao D, Liu L, Chen Y, Zhou J, Jyang Y, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:273-80.
17. Guzmán-Blanco M, LabarcaJA, Villegas MV, Gotuzzo E; Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2014;18:421-33.
18. Ejaz H, Ikram-ul-Haq, Zafar A, Mahmood S, Javed MM. Urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Afr J Biotechnol* 2011;10:16661-6.
19. Ashrafian F, Askari E, Kalamatizade E, Ghabouli Shahroodi MJ, Naderi-Nasab M. The frequency of extended spectrum beta lactamase (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Med Bacteriol* 2013;2:12-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Laser ŞANAL

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara-Türkiye

E-posta: lasersanal@gmail.com