

Gastroenteroloji Kliniğinde Takip Edilen Hastalarda Toplum Kaynaklı Bakteremi Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İrdelenmesi*

Aşkın Erdoğan¹, Haluk Erdoğan²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen hastalarda toplum kaynaklı bakteremi etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi

Amaç: Bakteremi ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Uygun antibiyotik tedavisinin erken başlanması mortalitenin azaltılmasında en önemli faktörlerden biridir. Son zamanlarda artan antibiyotik direnci ampirik tedavide başarısızlıklara neden olmaktadır. Bu çalışmada gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak izlenen hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesi mikrobiyoloji kayıt defteri 2005-2011 yılları arasında retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteremi saptanan hastaların dosyaları gözden geçirilmiştir. Gram negatif üreme saptanan ve gastroenteroloji kliniğinde takip edilen hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bakteri identifikasyonunda konvansiyonel metodlar kullanılmış ve antibiyotik duyarlılık testlerinde CLSI kriterleri esas alınmıştır.

Bulgular: Çalışma süresince 160 kan kültüründe gram negatif üreme olup, 30 (%18.6)'sı Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen hastalardan izole edilmiştir. Otuz kan kültürünün 15'i kolanjit, 11'i kronik karaciğer ve 4'ü diğer hastalıklar (Pankreas kanseri, akut kolesistit) tanılarıyla takip edilmiştir. Kan kültüründe 22 tanesinde *Escherichia coli*, 4'er tanesinde *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir. *E. Coli* suşlarında ampisilin, ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sulfametaksazol, sefazolin, seftriakson, siprofloksasin, gentamisin, piperasilin-tazobaktam, sefepim, sefeperazon-sulbaktam ve amikasin duyarlılık oranları sırasıyla %22.7, %45.5, %45.5, %68.2, %77.3, %63.6, %77.3, %81.8, %81.8, %90.9 ve %95.5 bulunmuştur. Karbapenem direnci saptanmamıştır. Kan kültüründe üreyen *E.coli* bakterilerinin antibiyotik direnç oranlarını gastroenteroloji ve diğer kliniklere göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

Sonuç: Kan kültürlerinde en sık *E. Coli* izole edilmiştir. Yüksek direnç oranları nedeniyle penisilinler, sefalosporinler ve kinolonlar gastrointestinal kaynaklı bakteremilerin ampirik tedavisinde dikkatli kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sindirim sistemi hastalıkları, bakteremi, *Escherichia coli*, antimikrobiyal ilaç direnci

ABSTRACT

Aetiology and antimicrobial susceptibility of bacteremia isolated from patients, treated at the Gastroenterology Department

Objective: Bacteremia is usually associated with serious morbidity and mortality. Early appropriate antibiotic therapy is one of the major factors contributing decrease in mortality rates. Due to recently increased antibiotic resistance rates, empirical antimicrobial therapy may result in failure. The aim of this study is to investigate gram negative bacteria isolated from patients hospitalized at Gastroenterology Department and also antibiotic susceptibilities.

Material and Methods: Bacteria isolated from blood cultures of patients between 2005 and 2011 in Başkent University Alanya Hospital were investigated retrospectively. The files of patients with gram negative isolates were investigated. The patients followed by Gastroenterology Department with gram negative isolates were studied. Conventional methods were used for bacteria identification and antibiotic susceptibility tests were performed according to Clinical Laboratory Standart Institute (CLSI) criteria.

Results: Total 160 blood cultures revealed gram negative bacteria which 30 (18.6%) of these were isolated from samples of patients in Gastroenterology Department. Out of 30 patients, 15 were diagnosed as cholangitis, 11 were chronic liver disease and 4 were others (pancreatic neoplasm, acute cholecystitis). The distribution of the bacteria isolated were as follows; 22 *Escherichia coli*, 4 *Klebsiella pneumoniae* and 4 *Pseudomonas aeruginosa*. Among *E. coli* isolates, the antibiotic susceptibility of ampicillin, ampicillin-sulbactam, trimethoprim-sulfamethoxazole, cefazolin, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, piperacillin-tazobactam, cefepim, cefepiperazon-sulbactam ve amikacin were 22.7%, 45.5%, 45.5%, 68.2%, 77.3%, 63.6%, 77.3%, 81.8%, 81.8%, 90.9% and 95.5% respectively. Carbapenem resistance was not detected. There was no significant difference between antibiotic susceptibility rates of *E. coli* isolates in patients treated in Gastroenterology Department or other clinics ($p>0.05$).

Conclusion: The most common gram negative isolate from blood samples in Gastroenterology Department was *E. coli*. Due to high antibiotic resistance, penicillines, cephalosporines and quinolones must be carefully used in empirical therapy in severe infections in Gastroenterology Departments.

Key words: Digestive system diseases, bacteremia, *Escherichia coli*, antimicrobial drug resistance

Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:16-19

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Aşkın Erdoğan
Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi
Saray Mh. Kızılpınarı Cad. No:1 Alanya, 07400 Antalya

Telefon / Phone: +90-242-511-2511

Elektronik posta adresi / E-mail address: erdoganaskin@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 21 Şubat 2012 / February 21, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Ağustos 2012 / August 22, 2012

*28. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi ve Dünya Gastroenteroloji Derneği Bölgesel toplantısı, Antalya, 2011'de sunulmuştur.

GİRİŞ

Bakteremi ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Uygun antibiyotik tedavisinin erken başlanması mortalitenin azaltılmasında en önemli faktörlerden biridir. Toplum kökenli infeksiyonlara yol açan gram negatif bakterilerde son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranlarında ve kinolon direnç oranlarında artış kaygı verici düzeydedir. Dirençli mikroorganizmalarla infekte hastaların prognozu daha kötüdür. Bunda da yüksek antibiyotik direncinin ampirik tedavide başarısızlıklara neden olması veya uygun antibiyotik tedavisinde gecikme önemli rol oynamaktadır (1-3). Antibiyotik direnç surveyansı ampirik tedavinin kalitesini artırmakta ve direnç sorunlarını tanımlayarak tedavide klinisyenlere yol göstermektedir.

Beta laktamazlar beta laktam halkasını açarak antibiyotiği etkisiz hale getirirler. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) plazmitler ile taşınırlar, bakteriyi tüm penisilinler ve sefalosporinlere (sefamisinler dışında) dirençli hale getirirler. Laboratuvar tanısı oxyimino-beta laktam (seftriakson, sefotaksim, seftazidim, veya sefepim) dirençli olması ve betalaktamaz inhibitörleri ile bu direncin önlenebilmesiyle konur. Ülkemizde üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *E. coli* suşlarda GSBL oranı çok yüksektir. Gastrointestinal sistem kaynaklı bakteremi etkenleri ve antibiyotik direnç oranları hakkında literatür bilgisi çok azdır. Bu çalışmada gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak izlenen hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen gram negatif bakteriler ve antibiyotik direnç oranları araştırılmış, diğer sistemlerden kaynaklanan bakteremi etkenleri ile karşılaştırılmış ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesi mikrobiyoloji kayıt defteri Temmuz 2005-Haziran 2011 yılları arasında retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteremi saptanan hastaların dosyaları gözden geçirilmiştir. Gram negatif üreme saptanan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalıkları, tanısı, üreyen mikroorganizma, antibiyotik direnç paterni önceden hazırlanan formlara işlenmiş ve bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Çalışma süresince BACTEC (9240 system, Becton Dickonson, INC, Sparks, MD) otomatize kan kültürü sistemi kullanılmıştır. Bakteri identifikasyonunda konvansiyonel metodlar kullanılmış ve antibiyotik duyarlılık

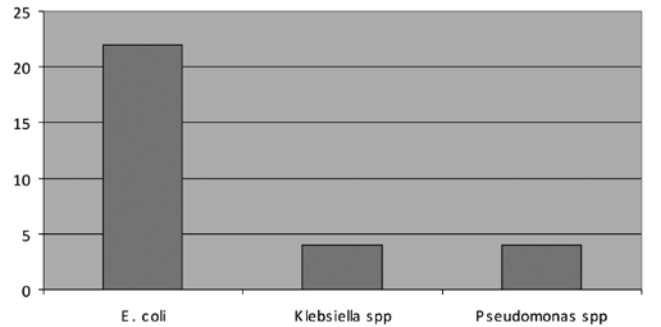
testlerinde CLSI kriterleri esas alınmıştır (4). Hastaneye yatışının ilk 48 saati içinde alınan kan kültüründe mikroorganizmanın üremesi, hastaneye yatışta infeksiyona ait semptomların bulunması durumunda infeksiyon toplum kökenli bakteremi olarak tanımlanmıştır. Elde edilen veriler kodlanarak SPSS for Windows 11.0.1 ortamında bilgisayara kaydedilmiştir. İki grubun karşılaştırılmasında Pearson kare (Pearson Chi-Square) testi kullanılmış ve $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresince 160 kan kültüründe gram negatif üreme olup, 30 (%18.6)'sı Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen hastalardan izole edilmiştir (Tablo 1). Otuz kan kültürünün 15'i kolanjit, 11'i kronik karaciğer ve 4'ü diğer hastalıklar (Pankreas kanseri, akut kolesistit) tanısıyla takip edilmiştir. Kan kültürlerinin 22 tanesinde *E. coli*, 4'er tanesinde *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir. Kan kültüründe izole edilen gram negatif bakterilerin dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir. *E. coli* suşlarında ampisilin, ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sulfametaksazol, sefazolin, seftriakson, siprofloksasin, gentamisin, piperasilin-tazobaktam, sefepim, sefepazon-sulbaktam ve amikasin duyarlılık oranları sırasıyla

Tablo 1: Kan kültüründe gram negatif üremesi olan 30 hastanın özellikleri

Yaş ± SD, yıl	67.9 ± 11.1
Cinsiyet, Kadın (%)	10 (%33.3)
Altta yatan hastalıkları	
Diyabet melitus	3
Kronik karaciğer hastalığı	10
Kronik Böbrek yetmezliği	3
Kronik obstruktif Akciğer Hastalığı	1
Lenfoma	1
Pankreas kanseri	1
Mortalite	2 (%6.6)



Grafik 1: Kan kültüründe izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 2: 2005-20011 yılları arasında Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde ve diğer kliniklerde takip hastaların kan kültüründe izole edilen E. coli suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının karşılaştırılması

	Gastrointestinal sistem (N: 22) N (%)	Diğer Sistemler (N: 60) N (%)	p
Ampisilin	5 (22.7)	10 (30.0)	>0.05
Ampisilin-sulbaktam	10 (45.5)	27 (45.0)	>0.05
Trimetoprim-sulfametaksazol	10 (45.5)	31 (53.4)	>0.05
Sefazolin	15 (68.2)	33 (56.9)	>0.05
Seftriakson	17 (77.3)	41 (68.3)	>0.05
Siprofloksasin	13 (59,1)	38 (63.3)	>0.05
Gentamisin	17 (77.3)	47 (79,7)	>0.05
Amikasin	21 (95.5)	54 (91,5)	>0.05
Piperasilin-tazobaktam	18 (81.8)	48 (84.2)	>0.05
Sefaperazon-sulbaktam	20 (90,9)	51 (91.1)	>0.05
Sefepim	18 (81.8)	47 (78.3)	>0.05
Meropenem	22 (100)	64 (100)	>0.05
İmipenem	22 (100)	64 (100)	>0.05

%22.7, %45.5, %45.5, %68.2, %77.3, %63.6, %77.3, %81.8, %81.8, %90.9 ve %95.5 bulunmuştur. Karbapenem direnci saptanmamıştır. Gastroenteroloji kliniğinde ve diğer kliniklerde takip edilen hastaların kan kültüründe izole edilen E. coli suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda kan kültüründe üreyen tüm E. coli suşları değerlendirmeye alındığında seftriaksona da duyarlı olanlarda kinolon direnci %19.7 iken seftriaksona dirençli olanlarda %76 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

TARTIŞMA

Çalışmamızda Gastroenteroloji kliniğinde yatan hastaların kan kültüründe en sık E. coli izole edilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporin direnci %22.8 ve kinolon direnci %40.9 bulunmuştur. Karbapenem direncine rastlanmamıştır. İzole edilen E. coli suşlarının direnç paternleri diğer kliniklerde takip edilen hastaların verileri ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hepatobiliyer sistem enfeksiyonlarına üriner sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi sıklıkla intestinal flora bakterileri yol açar. Gram negatif bakteriler örneğin E. coli, K. pneumonia, Enterobacter spp en sık izole edilen patojen mikroorganizmadır. Toplum kaynaklı gram negatif bakteremi nedenleri arasında önemli bir kısmı gastrointestinal sistem kaynaklı olup ve bakteremilerin %9-27'sinde sorumlu tutulmaktadır (1,2,5). Çalışmamızda da kan kültüründe en sık E. coli izole edilmiş bunu K. pneumonia ve Pseudomonas aeruginosa izlemiştir.

E. coli ve K. pneumonia suşlarında GSBL oranının son yıllarda ciddi boyutlara ulaşması nedeniyle ayrı bir önemi

vardır. Tayvanda Lee ve arkadaşlarının, İspanya'da Rodriguez- Baño ve arkadaşlarının çalışmalarında toplum kaynaklı bakteremilerde izole edilen E. coli suşlarında GSBL pozitifliği sırası ile %4.4, %7.3 olup oldukça düşük bulunmuştur (1,6). Ülkemizde ise çalışmamıza benzer şekilde toplum kaynaklı bakteremi etkeni E. coli'lerde GSBL pozitifliği yüksek olup %22-44 aralığında değişmektedir (7,8). İleri yaş (65 yaş ve üzeri), karaciğer sirozu, obstruktif idrar yolu enfeksiyonu, önceden antibiyotik kullanımı GSBL pozitif bakteremi riskini artırmaktadır (1).

GSBL pozitif suşlara bağlı enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler, beta laktam dışı bir antibiyotik ve beta-laktam-betalaktamaz inhibitörlü bir kombinasyon grubu antibiyotikler kullanılmaktadır (1-3). Florokinolonlar gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan beta laktam dışı antibiyotiklerden biridir. Kinolonlara karşı kazanılmış direnç çoğunlukla kromozomal mutasyon sonucu DNA giraz veya topoizomeras IV enzimlerin hedeflerinde değişiklik sonucu oluşmaktadır. Bununla birlikte son zamanlarda plazmit aracılı kinolon direncine (qnr) neden olan bir genin bulunması ve bunu diğer kinolon direnç genlerinin takip etmesi ve bu genlerin betalaktamaz salgılayan diğer genler ile birlikte aynı plazmit üzerinde taşınması kinolon direncinin hızla yayılmasına neden olmuştur (9). Çeşitli çalışmalarda da GSBL pozitif E. coli suşlarında negatiflere göre florokinolon direnci anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Örneğin Uyanık ve ark (8) çalışmasında GSBL negatif E. coli'lerde florokinolon direnci %24 iken, GSBL pozitiflerde %67; Sağlam ve ark (7) çalışmasında GSBL negatif E. coli'lerde florokinolon direnci %30 iken, GSBL pozitiflerde %70 bulunmuştur. Benzer şekilde Rodriguez-Baño ve arkadaşları çalışmasında GSBL pozitif E. coli'lerde florokinolon direnç riskinin 4.7 kat art-

tiği gösterilmiştir (1). Çalışmamızda da seftriaksona dirençli olan suşlarda kinolon direncinin (%76) yüksek olması literatür ile uyumlu bulunmuştur. Betalaktam dışı başka bir antibiyotik grubu olan aminoglikozidlerin monoterapide üriner sistem enfeksiyonları gibi sınırlı kullanım alanı vardır ve bakteremilerde genellikle kombinasyon tedavileri şeklinde kullanılır. Yan etkileri (nefrotoksisite, ototoksisite, vb), anaerob ortamda etkisiz olmaları ve farmokinetik özellikleri kullanımını sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam duyarlılık oranları sırasıyla %88.1, %90.9 bulunmuştur. Betalaktamaz inhibitörleri GSBL'in etkilerini inhibe ederek etki gösterirler. Bu özellikle üriner sistem enfeksiyonları gibi yüksek ilaç konsantrasyonunun ulaşılacağı bölgelerde veya cerrahi girişimle bakteri inokulum miktarının azaltılabildiği hepatobiliyer sistem enfeksiyonların tedavisinde önemli olabilir (1). Bununla birlikte bakterilerde beta laktamaz salınımının fazla olması, enfeksiyon bölgesindeki inokulum miktarının yüksek olması, betalaktamaz inhibitörlerine dirençli indüklenir betalaktamaz genleri ile GSBL genlerinin aynı plazmit üzerinde taşınabilmesi ve farmokinetik özellikleri beta laktam- beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara bağlı tedavi başarısızlıkları olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (10).

Gram negatif bakterilerin kromozomal sefalosporinazlar ve GSBL'ından etkilenmemesi ve geniş spektrumu karbapenemleri tedavide değerli kılar. Çalışmamızda imi-

penem veya meropenem dirençli E. coli veya K. pneumonia suşuna rastlanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Uyanık ve arkadaşları, Nazik ve arkadaşları, Arslan ve arkadaşları çalışmalarında kan kültüründe izole edilen E. coli suşlarında imipenem veya meropenem direnci gösterilmemiştir (8,9,11). Baño ve arkadaşlarının çalışmasında da kan kültüründe üreyen E. coli suşlarında imipenem, meropenem ve ertapenem direnci saptanamamıştır (1). Bununla birlikte son seçenek olarak görülen karbapenemlere karşı Enterobacteriaceae ailesinde 2000 yılından beri görülen KPC tipi karbapenamazlar ve son yıllarda ortaya çıkan NDM-1 tipi metalobetaktamın neden olduğu salgına bağlı direnç gelecekte ülkemiz içinde sorun olabileceği ve klinikte Enterobacteriaceae ailesinde de karbapenem direnci ile karşılaşabileceğimizi düşündürmektedir. Uygunsuz ve gereksiz karbapenem kullanımının bu direnç seleksiyonunda önemli olduğu da akılda tutulmalıdır (12).

Sonuç olarak çalışmamızda kan kültürlerinde en sık E. coli izole edilmiştir. Yüksek direnç oranları nedeniyle penisilinler, sefalosporinler ve kinolonlar ampirik tedavide dikkatli kullanılmalıdır. Karbapenemler ciddi vakalarda ampirik tedavide seçilebilecek antibiyotiklerdir. Düşük direnç oranları nedeniyle beta laktam-beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar (örneğin piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam) ampirik tedavide seçilebilecek alternatif antibiyotiklerdir.

KAYNAKLAR

- Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 40-48.
- Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5099-5104.
- Hwang KP, Tang YF, Shen YH. Activity of ertapenem, ciprofloxacin, ceftriaxone, piperacillin-tazobactam, and ampicillin-sulbactam against 12 common clinical isolates of community-acquired bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 433-438.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards: 2001.
- Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1484-1490.
- Lee SC, Huang SS, Lee CW, et al. Comparative antimicrobial susceptibility of aerobic and facultative bacteria from community-acquired bacteremia to ertapenem in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 79.
- Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, et al. The frequency of extended-spectrum beta-lactamases and antibiotic resistance patterns in *Escherichia coli* strains isolated from blood cultures. *ANKEM Derg* 2011; 25: 250-255.
- Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamişe M. ESBL production and susceptibility to various antibiotics including Ertapenem in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from blood cultures *ANKEM Derg* 2010; 24: 86-91.
- Nazik H, Öngen B. Plazmid-mediated quinolones resistance in Turkey. *ANKEM Derg* 2010; 24: 46-54.
- Perez F, Bonomo RA. Can we really Use β -Lactam/ β -Lactam inhibitor combinations for the treatment of infections caused by extended-spectrum β -Lactamase-producing bacteria? *Clin Infect Dis* 2012; 54: 175-177.
- Arslan U, Dağı HT, Yüksekaya Ş, Uysal E, Tuncer İ. Antibiotic susceptibility and extended-spectrum beta-lactamase positivity of *Escherichia coli* strains isolated blood cultures. *Turk Mikrobiyol Cem Derg* 2010; 40: 183-192.
- Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 689-692.