

ENTEROBACTER SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*

İlknur KALELİ, Melek DEMİR, Meral MARALCAN, Süal ÖZTÜRK

ÖZET

Enterobacter türleri özellikle prematürelde, immün yetmezlikli ve immünsupresif hastalarda idrar yolu, üst solunum yolu, yara ve yanık infeksiyonlarına, menenjit ve sepsise neden olurlar. Bu çalışmada *Enterobacter* türlerinin antibiyotiklere duyarlılıklarının ortaya konması amaçlanmıştır. Ocak 1999 ve Haziran 2000 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerine başvuran ve yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Enterobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 109 *Enterobacter* suşunun 87'si (% 80) yatan hastalardan, 22'si (% 20) poliklinik hastalarından olmak üzere 30'u (% 27) idrar, 17'si (% 16) kan, 14'ü (% 13) balgam, 13'ü (% 12) trakeal aspirat, 12'si (% 11) yara ve 23'ü (% 21) diğer örneklerden izole edilmiştir. Ampisiline % 94, amoksisilin-klavulanata % 75, sefalotine % 83, sefaklor % 72, seftazidime % 47, seftriaksona % 50, gentamisine % 33, amikasine % 15, trimetoprim-sulfametoksazole % 43, siprofloksasine % 15 ve imipeneme % 3 oranlarında direnç saptanmıştır.

SUMMARY

The evaluation of antibiotic susceptibility of Enterobacter strains.

Enterobacter species causes urinary tract, upper respiratory tract, wound and burn infections, meningitis and sepsis especially in prematures and immune compromised patients. The aim of this study was determination of antibiotic susceptibilities of *Enterobacter* species. Between January 1999 and June 2000 antibiotic susceptibilities of *Enterobacter* species isolated from various clinical specimens of patients treated at Pamukkale University Hospital were evaluated retrospectively. Of the 109 *Enterobacter* strains, 87 (80%) has been isolated from hospitalized patients and 22 (20%) from outpatients. The distribution of specimens were as follows: urine 30 (27%), blood 17 (16%), sputum 14 (13%), tracheal aspirat 13 (12%), wound 12 (11%) and other 23 (21%). The rates of resistance were 94% for ampicillin, 75% for amoxicillin-clavulanic acid, 83% for cephalothin, 72% for cefaclor, 47% for ceftazidime, 50% for ceftriaxone, 33% for gentamicin, 15% for amikacin, 43% for trimethoprim-sulfamethoxazole, 15% for ciprofloxacin, and 3% for imipenem.

GİRİŞ

Enterobacter türleri özellikle prematürelde, immün yetmezlikli ve immünsupresif hastalarda, idrar yolu, üst solunum yolu ve yanık infeksiyonlarına, menenjit ve sepsise neden olurlar (4,5). *Enterobacter* türleri içinde *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter*

XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde sunulmuştur (8-13 Ekim 2000, Antalya)
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

cloacae klinik örneklerden en sık izole edilen türlerdir (4,7). Genellikle sağlıklı insanların dışkılarında, toprak ve lağım sularında bulunurlar (4,5). Son yıllarda hastane infeksiyonu etkenleri arasında giderek artan sıklıkta görülmektedirler (8,10). Genellikle antibiyotik tedavisinden sonra alınan balgam örneklerinden, hastane kaynaklı infeksiyonlarda idrardan, yaradan, kandan ve BOS'dan izole edilirler (5). *Enterobacter* türleri dezenfektanlara ve antimikrobiyal ajanlara *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerine göre daha dirençlidirler (18).

Bu çalışmada laboratuvarımızda izole edilen *Enterobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999 ve Haziran 2000 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi polikliniklerine başvuran ve yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Enterobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Suşların tanımlanması konvansiyonel yöntemler (TSI, üre, sitrat, indol, hareket, ornitin dekarboksilaz, metil kırmızısı, Voges-Proskauer, lizin dekarboksilaz, arginin dihidrolaz) ile yapılmıştır (12). Bu biyokimyasal testler ile tanımlanamayan suşlar API-20E ve BBL identifikasyon sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir (3). Sonuçlar NCCLS M2-A6 standartlarına göre yorumlanmıştır. Kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır (14).

BULGULAR

109 *Enterobacter* suşunun 50'si *Enterobacter cloacae* (% 46), 43'ü *Enterobacter aerogenes* (% 39), 16'sı *Enterobacter agglomerans* (% 15) olarak tanımlanmıştır.

Suşların 87'si (% 80) yatan hastalardan, 22'si (% 20) poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Örneklerin dağılımı tablo 1'de, antibiyotik dirençleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Enterobacter* suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı.

Örnek	n	%
İdrar	30	27
Kan	17	16
Balgam	14	13
Trakeal aspirat	13	12
Yara	12	11
Diğer	23	21
Toplam	109	100

Tablo 2. Enterobacter suşlarının antibiyotik dirençleri.

Antibiyotik	Yatan hasta		Poliklinik hastası		Toplam	
	n=87	(%)	n=22	(%)	n=109	(%)
Ampisilin	83	95	20	91	103	94
AMC	66	76	16	73	82	75
Sefalotin	74	85	16	73	90	83
Sefaklor	65	75	13	59	78	72
Seftazidim	44	51	7	32	51	47
Seftriakson	49	56	6	27	55	50
Gentamisin	31	36	5	23	36	33
Amikasin	14	16	2	9	16	15
SXT	39	45	8	36	47	43
Siprofloksasin	14	16	2	9	16	15
İmipenem	3	3	-	-	3	3

AMC: Amoksisilin/klavulanat, SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol.

TARTIŞMA

Enterobacter türleri nozokomiyal patojenler arasında gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşlar β -laktamaz aktivitelere sahiptirler. Grup 1'deki kromozomal enzimler β -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedirler (9).

Bu çalışmada ampisilin direnci yatan hastalar için % 95, poliklinik hastaları için % 91 oranında olup, Leblebicioğlu ve ark. (13)'ün çalışmalarında % 88, Yağcı ve ark. (19)'ün çalışmalarında % 96, Ögünç ve ark. (15)'nin çalışmalarında % 100 olarak bildirilmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda % 98 ile % 100 arasında ampisilin direnci bildirilmiştir (12).

Yapılan çalışmalarda antibiyotik direncinin bakterilerde bulunan intrinsek veya sonradan kazanılan direnç mekanizmaları ile olabileceği bildirilmiştir (1). *Enterobacter agglomerans*'ın ampisilin, sefalotin ve sefoksitine duyarlı olabildiği, sefalotine *E.cloacae*'nin % 11, *E.aerogenes*'in % 6 oranında duyarlı olduğu belirtilmektedir (12,15). Çalışmamızda sefalotin direnci yatan hastalar için % 85, poliklinik hastaları için % 73 olarak bulunmuştur. Bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda % 75 ve % 81 olarak bildirilmiştir (6,13).

Bu antibiyotiklere beklenenden daha yüksek oranda duyarlılığın saptanması durumunda identifikasyonun ve duyarlılık testlerinin gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmektedir (1). Özellikle *Klebsiella* suşlarıyla olan biyokimyasal benzerlikleri nedeniyle duyarlı bulunan suşların hareket, lizin ve ornitin dekarboksilaz özelliklerinin dikkatlice incelenerek ortaya konması önerilmektedir (1).

Aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç en sık plazmid ve transpozonlarda kodlanan enzimlerin antibiyotikleri modifiye etmesi ile oluşmakta ve hızla artmaktadır. Çalışmamızda gentamisin direnci yatan hastalar için % 36, poliklinik hastaları için % 23; amikasin direnci yatan hastalar için % 16, poliklinik hastaları için % 9 olarak bulunmuş iken, ülkemizde yapılan başka çalışmalarda gentamisin direncinin % 35, amikasin direncinin % 31 ve % 47 oranında olduğu bulunmuştur (6,15,19).

Belli bir antibiyotik sınıfının aşırı kullanımı, bu antibiyotik sınıfına karşı direnç gelişimine yol açar. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin aşırı kullanımı plazmid aracılı genişlemiş

spektrumlu beta-laktamaza bağılı direnç gelişimine yol açmaktadır. Plazmidlerle ilişkili genişlemiş spektrumlu sefalosporinazların sayısı seftazidimin kullanıma girmesinden sonra çarpıcı ölçüde artmıştır (16).

Çalışmamızda üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidime direnç yatan hastalar için % 51, poliklinik hastaları için % 32; seftriaksona direnç yatan hastalarda % 56, poliklinik hastalarında % 28 olarak saptanmıştır. Leblebicioğlu ve ark. (13)'ün çalışmasında bu oranlar sırasıyla % 13 ve % 25 iken, Ögünç ve ark. (15)'nin çalışmasında % 64 ve % 67 olarak bulunmuştur. Erol ve ark. (6) çalışmalarında % 53, Yağcı ve ark. (19) ise % 48 oranında seftazidim direnci bildirmişlerdir. Yurt dışında yapılan bir çalışmada seftazidim direncinin % 63 oranında olduğu bildirilmiştir (2). Direnç oranlarındaki bu artış bu antibiyotiklerin aşırı kullanımına bağlanabilir.

Kinolon grubu antibiyotiklere direnç DNA-girazi değiştiren veya bakteri hücre duvarı geçirgenliğini ya da her ikisini birden etkileyen mutasyonlara bağlıdır. DNA-girazi değiştiren kromozomal mutasyonlar sadece kinolonlara direnç kazandırabilir, fakat bakterinin hücre duvarı proteinlerindeki değişiklikler birçok antibiyotiğe karşı direnç kazandırabilir. β-laktam antibiyotiklerle kolaylıkla tedavi edilebilecek infeksiyonlarda aşırı kinolon kullanımından kaçınılmalıdır (16). Siprofloksasin direnci çalışmamızda yatan hastalar ve poliklinik hastaları için sırayla % 16 ve % 9 olarak saptanırken, % 27, % 16 ve % 17 oranında direnç bildiren çalışmalar da vardır (15,17,19).

İmipeneme henüz yüksek oranda direnç saptanmamış olmakla birlikte çalışmamızda yatan hastalarda % 3 oranında direnç saptanmış olup, Kirizgil ve ark. (11)'nin çalışmalarında % 2, Yağcı ve ark. (19)'nin çalışmalarında % 10 oranında direnç bulunmuştur.

Nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında gittikçe artan oranlarda görülen *Enterobacter* türlerinde çeşitli grup antibiyotiklere direncin de gittikçe arttığı görülmektedir. Antibiyotik dirençleri hasta popülasyonu ve kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak merkezler arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarları belirli aralıklarla o merkezdeki antibiyotiklerin direnç oranlarını belirlemeli ve klinisyenlere kullanacağı antibiyotikler hakkında yol gösterici olmalıdır. Uygunsuz ve aşırı antibiyotik kullanımından kaçınmak, dirençli suşlar ile oluşan nozokomiyal infeksiyonları azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Babaoğlu G, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Duyarlılık deneyleri sonuçları identifikasyon hatalarımızı açığa vuruyor, *ANKEM Derg* 11:415 (1997).
- 2- Bantar C, Famigletti A, Goldberg M: Three-Year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. The Antimicrobial Committee; and the National Surveillance Program (SIR) Participants Group, *Int J Infect Dis* 4:85 (2000).
- 3- Bilgehan H: *Klinik Mikrobiyoloji*, 9. baskı" kitabında s. 64, Fakülteler Kitabevi, İzmir {1995}.
- 4- Crichton PB: Enterobacteriaceae, "Colle JG, Fraser AG, Marmion BP, Simmons A (eds): *Practical Medical Microbiology*, 14. baskı" kitabında s. 245, Churchill Livingstone, London (1996).
- 5- Erdem B: Enterobacteriaceae, "Ustaçelebi Ş (ed): *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*" kitabında s. 511, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
- 6- Erol S, Ertek M, Yazgı H, Parlak M: Enterobacter suşlarının antibiyotik direncinin dio-sensitest ve disk diffüzyon yöntemiyle araştırılması, *Mikrobiyol Bül* 34:261 (2000).

- 7- Farmer JJ: Enterobacteriaceae: Introduction and identification, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 438, American Society for Microbiology, Washington (1995).
- 8- Goston MA: Enterobacter: an emerging nosocomial pathogen, *J Hosp Infect* 11:197 (1988).
- 9- Gür D: Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları, *Hastane Enfeksiyonu Derg* 1:38 (1997).
- 10- Hierholzer WJ, Zervos MJ: Nosocomial bacterial infections, "Evans AS, Brachman PS (eds): *Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control*, 2. baskı" kitabında s. 467, Plenum Medical Book Company, New York (1991).
- 11- Kirizgil A, Seyrek A, Aşçı Z, Ekingen CM, Yılmaz M: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmaların imipeneme invitro duyarlılıklarının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 26:42 (1996).
- 12- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı" kitabında s. 171, JB Lippincott Company, Philadelphia (1997).
- 13- Leblebicioğlu H, Has Y, Günaydın M, Saniç A, Akçam Z: Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram negatif patojenlerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu, *Klinik Derg* 9:10 (1996).
- 14- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved standard M2-A6, NCCLS, Wayne (1998).
- 15- Ögünç D, Gültekin M, Gülseren F, Çolak D, Öngüt G, Mamikoğlu L: Nozokomiyal Enterobacter suşlarının antibiyotik duyarlılık özellikleri, *ANKEM Derg* 13:33 (1999).
- 16- Özsüt H: Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon sorunu: Dirençli bakteriler ve antibiyotik kullanımı, *Hastane Enfeksiyonu Derg* 2:5 (1998).
- 17- Pihout JO, Moland ES, Sanders CC, Thomson KS- Fitzsimmons SR: Beta-lactamases and detection of beta-lactam resistance in Enterobacter spp., *Antimicrob Agents Chemother* 41:35 (1997).
- 18- Wade JJ, Desai N, Casewell MW: Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin resistant Enterococcus faecium and gentamicin resistant Enterobacter cloacae, *J Hosp Infect* 18:211 (1991).
- 19- Yağcı A, Çıragil P, Topkaya A, Söyletir G: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi, *Enfeksiyon Derg* 13:39 (1999).