

NOZOKOMİYAL ENTEROBACTER SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIK ÖZELLİKLERİ

Dilara ÖĞÜNÇ¹, Meral GÜLTEKİN¹, Filiz GÜNSEREN², Dilek ÇOLAK¹,
Gözde ÖNGÜT¹, Latife MAMIKOĞLU²

ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan 34 *E. cloacae* ve 11 *E. aerogenes* suşunun E-test ile çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırılmıştır. Ampisiline % 100, amoksisilin-klavulanata % 98, piperasiline % 76, sefotaksime % 67, seftazidime % 64, gentamisine % 42, amikasine % 31, siprofloksasine % 27 oranlarında direnç saptanmıştır. *Enterobacter* suşlarına en etkili antibiyotiklerin imipenem (% 98) ve sefepim (% 91) olduğu gözlenmiştir.

SUMMARY

The antibiotic susceptibility patterns of nosocomial Enterobacter strains.

The antibiotic susceptibility patterns of 34 *E. cloacae* and 11 *E. aerogenes* strains isolated from patients with nosocomial infection were evaluated by using E-test.

The rates of resistance were 100% for ampicillin, 98% for amoxicillin/clavulanic acid, 76% for piperacillin, 67% for cefotaxime, 64% for ceftazidime, 49% for gentamicin, 31% for amikacin, 27% for ciprofloxacin. Imipenem was found as the most effective antibiotic with a susceptibility rate of 98% and followed by cefepime (91%).

GİRİŞ

Enterobacter türleri, son yıllarda önemi giderek artan patojenler arasında yer almaktadır. 14 tür veya biyogrubu tanımlanan bu cinsin, infeksiyon etkeni olarak sıkılıkla izole edilen türleri *E. cloacae* ve *E. aerogenes*'dir (8). Enterobakterlerin, pre-antibiyotik dönemde adı pek geçmez iken, 1970'li yıllarda itibaren nozokomiyal infeksiyonlardaki rolleri ve önemi giderek artmıştır (1,6,15,22). *Enterobacter* türleri, dezenfektanlara ve antimikrobiyal ajanlara *Enterobacteriaceae* familyasının diğer üyelerine göre daha dirençlidirler (33). Klinikte kullanılan solüsyonlarda, örneğin % 5 dekstroz mayiinde yaşayabilirler (21). Ayrıca, beta-laktam antibiyotiklere, indüklenebilen Grup I kromozomal beta-laktamaz enzimleri ile direnç geliştirmektedirler. Beta-laktam ajan kullanılması ile duyarlı popülasyon etkilenmekte ama, dereprese mutantlar seleksiyona uğrayarak çoğalmaktadır (20). Uygunuz antibiyotik kullanımı sonucu direnç gelişiminin en dramatik sonuçları *Enterobacter* türlerinde gözlenmektedir. Bu nedenlerden dolayı, toplumdan kazanılmış infeksiyonlarda etken olarak nadiren izole edilen *Enterobacter*'ler, hastane infeksiyonlarında sıkılıkla karşımıza "sorun patojen" olarak çıkmaktadırlar (10,31).

Sunulan çalışmada, nozokomiyal infeksiyon etkeni *Enterobacter* türlerinin antibiyotik direnç özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tip Fakültesi, 1- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- İnfeksiyon Hastalıkları ve Bakteriyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1995 - Aralık 1997 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde CDC kriterlerine göre tanımlanan (9) hastane infeksiyonlarından izole edilen 45 *Enterobacter* suşu ile çalışılmıştır. Suşların tür düzeyinde tanımlanması, otomatize API ID 32 GN (Bio-Merieux, Fransa) sistemi ile yapılmış ve 34 (% 76)'ü *E. cloacae*, 11 (% 24)'i *E. aerogenes* olarak identifiye edilmiştir.

Suşların ampicilin, amoksisilin-klavulanat, piperasilin, sefotaksim, seftazidim, sefepim, imipenem, gentamisin, amikasin, siprofloksasine direnç özellikleri E-test ile araştırılmıştır. 0.5 McFarland yoğunlukta hazırlanan bakteri süspansiyonları, PDM-Antibiotic Sensitivity (AB Biodisk, İsveç) besiyerine yayılmış, kuruduktan sonra E-test şeritleri (AB Biodisk, İsveç) besiyerine radyal olarak yerleştirilmiştir. İnkübasyon sonunda, inhibisyon zonunun E-test şerit kenarını kestiği noktadaki antimikrobiyal konsantrasyonu (MİK) kaydedilmiştir. Sonuçlar NCCLS M7-A4'e göre yorumlanmıştır (25). Kontrol suşu olarak *E. coli* ATTC 25922 kullanılmıştır.

BÜLGULAR

Nozokomiyal infeksiyon etkeni *Enterobacter* suşlarının izole edildiği olguların klinik tanıları tablo 1'de belirtilmiştir.

Enterobacter suşlarının test edilen antibiyotiklere direnç oranları, MİK₅₀ (µg/ml) ve MİK₉₀ (µg/ml) değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Enterobacter* spp. izole edilen olguların tanıları.

Klinik tanı	n	%
Bakteremi	23	51
Üriner sistem infeksiyonu	11	24
Alt solunum yolu infeksiyonu	7	16
Yara infeksiyonu	3	7
Peritonit	1	2
Toplam	45	

Tablo 2. Nozokomiyal *Enterobacter* suşlarının (n: 45) antibiyotik direnç özellikleri.

	AMP	AMC	PIP	CTX	CAZ	PM	IP	GEN	AK	CIP
MİK ₅₀ (µg/ml)	128	128	128	64	32	0.03	0.12	2	2	0.25
MİK ₉₀ (µg/ml)	>256	256	>256	128	128	0.5	1	32	64	4
Dirençli suş sayısı (%)	45 (100)	44 (98)	34 (76)	30 (67)	29 (64)	4 (9)	1 (2)	22 (49)	14 (31)	12 (27)

AMP: Ampicilin; AMC: Amoksisilin-klavulanat; PIP: Piperasilin; CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim; PM: Sefepim; IP: Imipenem, GEN: Gentamisin; AK: Amikasin; CIP: Siprofloksasin.

TARTIŞMA

Enterobacter türleri bakteremi, solunum sistemi, üriner sistem, santral sinir sistemi, kemik, eklem, gastrointestinal sistem, yumuşak doku, yara infeksiyonları gibi geniş bir yelpazede nozokomiyal infeksiyonlara neden olurlar ve etken olarak en sıkılıkla *E. cloacae* ve *E. aerogenes* izole edilir (2,31). Çalışmamızda da, incelenen *Enterobacter* suşlarının % 76 (n:35)'sı *E. cloacae*, % 24 (n:11)'ü *E. aerogenes* olarak tanımlanmıştır. Diğer *Enterobacter* türlerinin nozokomiyal infeksiyonlardaki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir. İlk kez 1992 yılında, bir prematüre yoğun bakım servisinde gözlenen nozokomiyal salgının etkeni olarak *E. hormaechei* izole edilmiş (27), Davin-Regli ve ark. (7), florokinolol-lara dirençli *Enterobacter* suşları ile oluşan iki ayrı hastanedeki nozokomiyal salgının etkenini *E. hormaechei* genotipinde *E. cloacae* olarak tanımlanmışlardır. *Enterobacter* izo-latlarının tür düzeyinde idantifikasiyonun yapılması, önemli epidemiyolojik verileri sağlama açısından gerekli görülmektedir.

Enterobacter türlerinin antibiyotik direnç özellikleri farklılık göstermektedir. *E. sakazakii* ve *E. agglomerans* ampicilin, sefalonit ve sefoksitine duyarlı iken, *E. cloacae* ve *E. aerogenes* bu antibiyotiklere dirençlidirler (4). Hatta, söz konusu antibiyotiklere % 5 üzerinde bir oranda duyarlılık saptandığında, suşların tanımlanmasında veya antibiyog-ramların yapılmasında bir hata olabileceği akla getirilmelidir (34). Beta-laktam antibiyotiklere dirençten sorumlu, *E. cloacae* ve *E. aerogenes* suşlarının Grup I kromozomal beta-laktamaz aktiviteleridir. Söz konusu enzimler indüklenebilir özellikte olduğundan, antibiyotiklere beta-laktamaz inhibitör ilavesi aktivitelerini artırmamaktadır (23,32). Bizim serimizde de tüm *Enterobacter* suşları ampiciline dirençli idi, sadece 1 *E. cloacae* suşunda amoksisin-klavulanat duyarlılığı saptanmıştır.

Piperasilin direnci (% 76) yurdumuzda yapılan diğer araştırma sonuçları gibi (6,17,19) yüksek olup, MIC₅₀ değeri 128 µg/ml idi.

Gerek yurt içinde (6,14,16,17,19,26), gerekse yurt dışında (3,24) yapılan araştırmalar, *Enterobacter* türlerinde 3. kuşak sefalosporin direncinin önemli boyutlara geldiğini göstermektedir. Yurdumuzda ilk olarak Gür ve ark. (13) 1992 yılında, hastanelerinden izole ettikleri dirençli *Enterobacter* suşlarında direncin tip I beta-laktamazlara bağlı olduğunu ve de-represe mutantlarının indüksiyona yol açan beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı ile seleksiyona uğrayarak, tüm bakteri toplumuna hakim oldukları belirtmişlerdir. *E. cloacae* ve *E. aerogenes* türlerinin sahip oldukları indüklenebilen tip I beta-laktamaz aktiviteleri nedeniyle direnç oranının artması kaçınılmaz görülmektedir (28). Çalışmamızda da % 67 ve % 64 oranlarında seftaksim ve seftazidim direnci belirlenmiştir.

Gram negatif çomaklara hızlı penetrasyon, çok sayıda penisilin bağlayan proteinlere bağlanabilme, çeşitli beta-laktamazlarla inaktivasyona direnç gibi özellikleri olan yeni sefalosporinlerden sefepim, *Enterobacter* türlerine de en etkili antibiyotikler arasında yer almaktadır (30,31). Araştırmamızda 4 *E. cloacae* suşi sefepime dirençli bulunmuş ve % 9'luk sefepim direncinin direnç artışı yönünden tehlike işaretti olduğu düşünülmüştür.

Enterobacter'lerin en duyarlı oldukları antibiyotiklerden biri de imipenemdir ama ABD'nde karbapenemlerin henüz kullanım alanına girmediği 1984 yılında imipeneme dirençli *E. cloacae* suşunun izole edildiği ve bu suşun karbapenem hidroliz eden enzim aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır (29). Nadir de olsa, imipeneme dirençli *Enterobacter* suşları bildirilmektedir (5) ve aynı zamanda çoğul direnç gösteren imipenem dirençli suşlar tedavide büyük sorun yaratmaktadır (11). Araştırmamızda saptanan imipeneme dirençli *E. cloacae* suşi için imipenemin MİK'u 16 µg/ml idi ve bu suş siprofloksasin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bulunmuştur.

Aminoglikozid antibiyotiklerin yapısında değişikliklere neden olan enzimler, plazmid kontrolünde olduğundan direnç giderek artmaktadır (12,14). Serimizde *Enterobacter*'lerin % 49'unun gentamisine dirençli olduğu saptanmıştır. Amikasin, aminoglikozidler arasında en iyi korunan ajan olarak yerini korumasına karşın, bu aminoglikozide de yüksek oranda (% 31) direnç geliştiği gözlenmiştir.

Çalışmamızda saptanan % 27 oranındaki siprofloksasin direnci diğer araştırmacıların verilerinden yüksektir (14,16,18,26). Kinolon grubu antibiyotiklere direnç kromozomal mutasyonlar sonucu olmasına karşın, yine de dirençli mutantların sayısında artış gözlenmektedir.

Sonuç olarak, antibiyotiklere karşı geliştirdikleri yüksek direnç nedeniyle, *Enterobacter* türlerinin neden olduğu nozokomiyal infeksiyonların tedavisi giderek daha zor olmaktadır. Hastane infeksiyonlarını günümüz tibbinin girişimsel tanı-tedavi yöntemlerinin zenginliği, transplant, onkoloji vb. hasta gruplarının artması gibi nedenlerden dolayı tümü ile ortadan kaldırmak olası değildir ama, alınacak uygun kontrol yöntemleri ile nozokomiyal infeksiyon hızı azaltılabilir. Bu "uygun yöntemlerin" en başında da, antibiyotik kullanımının kontrol altında bulundurulması gelmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Ahmet Z, Houang E, Hurley R: Pyrolysis mass spectrometry of cephalosporin-resistant *Enterobacter cloacae*, *J Hosp Infect* 31: 99 (1995).
- 2- Banerjee G, Ayyagari A, Prasad KN, Dhole TN, Singh SK: Nosocomial infection due to *Enterobacter cloacae* in a tertiary care hospital in northern India, *Indian J Med Res* 103: 58 (1996).
- 3- Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP, N.N.I.S System: Ceftazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in the United States, *J Infect Dis* 170: 1622 (1994).
- 4- Chamberland S, L'Ecuyer J, Lessard C, Bernier M, Provencher P, Bergeron MG, CS Group: Antibiotic susceptibility profiles of 941 gram-negative bacteria isolated from septicemia patients throughout Canada, *Clin Infect Dis* 15: 615 (1992).
- 5- Champs C, Henquell C, Guelon D, Sirot D, Gazuy N, Sirot J: Clinical and bacteriological study of nosocomial infections due to *Enterobacter aerogenes* resistant to imipenem, *J Clin Microbiol* 31: 123 (1993).
- 6- Çağlayangil A, Sümerkan B, Doğanay M: Enterobakter sepsisi: 35 olgunun klinik ve epidemiyolojik özellikleri, *Flora* 2: 91 (1997).
- 7- Davin-Regli A, Bosi C, Charrel R, Ageron E, Papazian L, Grimont PA, Cremieux A, Bollet C: A nosocomial outbreak due to *Enterobacter cloacae* strains with the *E. hormaechei* genotype in patients treated with fluoroquinolones, *J Clin Microbiol* 35: 1008 (1997).
- 8- Farmer JJ: Enterobacteriaceae: introduction and identification "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaffer, FC Tenover, RH Yolken (eds): *Manual of Clinical Microbiology*", 6th ed, p. 438, American Society for Microbiology, Washington DC (1995).
- 9- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan MC, Houghes JM: CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 16: 128 (1988).
- 10- Gaston MA: *Enterobacter*: an emerging nosocomial pathogen, *J Hosp Infect* 11: 197 (1988).
- 11- Gheldre Y, Maes N, Rost F, Ryck R, Clevenbergh P, Vincent JL, Struelens MJ: Molecular epidemiology of an outbreak of multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* infections and in vivo emergence of imipenem resistance, *J Clin Microbiol* 35: 152 (1997).

- 12- Göral G: Türkiye'de değişik merkezlerde aminoglikozid direnci, *ANKEM Derg* 10: 255 (1996).
- 13- Gür D, Akalın HE, Baykal M, Doğrul F: Yeni kuşak beta-laktam antibiyotiklere dirençli Klebsiella ve Enterobacter suşlarında "isoelectric focusing" yöntemi kullanılarak beta-laktamaz enzimlerinin tiplendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 26: 1 (1992).
- 14- Gür D, Kocagöz T, Akalın HE: Gram negatif nozokomiyal bakteriyemi etkenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *Mikrobiyol Bült* 26: 233 (1992).
- 15- John JF, Sharbaugh RJ, Bannister ER: Enterobacter cloacae: bacteremia, epidemiology, and antibiotic resistance, *Rev Infect Dis* 4: 13 (1982).
- 16- Kansak N, Gönüllü N, Öksüz L, Karayay S, Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K: Tikarsilin + klavulanik asitin çeşitli Gram negatif çomaklara in-vitro etkisi, *ANKEM Derg* 12: 126 (1998).
- 17- Kapuağı A, Ağalar C, Elaldi A, Kapuağı A, Türkyılmaz R, Diri C: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklar, *Mikrobiyol Bült* 31: 119 (1997).
- 18- Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A, Birinci İ, Özcan Ş: Siprofloxacin, ofloxacin ve netilmisinin çeşitli Gram negatif bakteri suşlarına etkinliğinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11: 106 (1997).
- 19- Kocagöz S, Gür D, Ünal S, Akalın HE: Nozokomiyal bakteremili olgulardan izole edilmiş olan 287 gram-negatif bakterinin sepsiroma karşı in-vitro antibakteriyel duyarlılıklar, *İnfeksiyon Derg* 11: 29 (1997).
- 20- Livermore DM: β -lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 557 (1995).
- 21- Matsaniotis NS, Syriopoulou VP, Theodoridou MC, Tzanetou KG, Mostrou GI: Enterobacter sepsis in infants and children due to contaminated intravenous fluids, *Infect Control* 5: 471 (1984).
- 22- McGowan JE: Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital acquired infections, *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 3): 357 (1985).
- 23- Murray PR, Cantrell HF, Lankford RB, I.V.S.S. Group: Multicenter evaluation of the in vitro activity of piperacillin-tazobactam compared with eleven selected β -lactam antibiotics and ciprofloxacin against more than 42.000 aerobic gram-positive and gram-negative bacteria, *Diagn Microbiol Infect Dis* 19: 111 (1994).
- 24- Muytjens HL, Van der Ros - Van de Repe J: Comparative in vitro susceptibilities of eight Enterobacter species, with special reference to Enterobacter sakazakii, *Antimicrob Agents Chemother* 29: 367 (1986).
- 25- NCCLS: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 4th ed, Approved Standard M7-A4, Villanova Pa (1997).
- 26- Otkun M, Akata F, Teker B, Aka F, Tatman-Otkun M, Tuğrul M, Dündar V: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları, *İnfeksiyon Derg* 11: 23 (1997).
- 27- Pfaller MA, Hollis RJ, Edmond MB, Wenzel RP: Inducible ampC beta-lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in a national surveillance program (SCOPE), *Diagn Microbiol Infect Dis* 28: 211 (1997).
- 28- Pitout JDD, Moland ES, Sanders CC, Thomson KS, Fitzsimmons SR: β -lactamases and detection of β -lactam resistance in Enterobacter spp, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 35 (1997).
- 29- Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'gara C, Medeiros AA: Characterization of IMI-1 β -lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from Enterobacter cloacae, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2080 (1996).

- 30- Sader HS, Mimica I, Rossi F, Zoccoli C, Montelli AC, Sampaio JL, et al: Evaluation of the in vitro activity of cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporins against clinical isolates from eighteen Brazilian hospitals by using the E-test, *Diagn Microbiol Infect Dis* 28: 87 (1997).
- 31- Sanders WE, Sanders CC: Enterobacter spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century, *Clin Microbiol Rev* 10: 220 (1997).
- 32- Stefee CH, Wasilaukas BL: Beta-lactamase expression and cross-resistance to beta-lactam antibiotics in a nosocomial population of Enterobacter, *Chemotherapy* 38: 291 (1992).
- 33- Wade JJ, Desai N, Casewall MW: Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin resistant Enterococcus faecium and gentamicin resistant Enterobacter cloacae, *J Hosp Infect* 18: 211 (1991).
- 34- Washington JA II, Knapp CC, Sanders CC: Accuracy of microdilution and the automicrobiic system in detection of β -lactam resistance in gram-negative bacterial mutants with derepressed β -lactamase, *Rev Infect Dis* 10: 824 (1988).