

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterik Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Durumu

Fatma Köksal, Mustafa Samastı

Özet: 1997-2000 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastalardan alınan kan kültürleri Bactec 9120 otomasyon sistemi (Becton Dickinson) ile değerlendirildi ve 256 enterik bakteri (42 *Enterobacter aerogenes*, 41 *Enterobacter cloacae*, 54 *Klebsiella pneumoniae*, 73 *Escherichia coli*, 7 *Salmonella typhi*, 3 *Salmonella paratyphi A*, 2 *Salmonella enteritidis*, 8 *Citrobacter freundii*, 2 *Proteus mirabilis*, 1 *Proteus vulgaris*, 1 *Morganella sp.*, 1 *Serratia biyogrup 1*, 1 *Hafnia alvei* ve tür seviyesinde idantifikasyonu yapılamamış 20 koliform bakteri) izole edildi. 137 *Enterobacter-Klebsiella* kökeni ile 73 *E. coli*'nin NCCLS standartlarına uygun yapılan disk difüzyon testlerine göre antibiyotik direnç profili çıkarılmıştır. *Enterobacter-Klebsiella* grubu amoksisilin-klavulanik asid (%72), piperasilin (%65), seftazidim (%53) ve sefotaksime (%52) yüksek oranlarda direnç gösterdiği halde, imipenem (%6), meropenem (%9), sefepim (%9) ve siprofloksasin (%18) direnci nispeten düşük bulunmuştur. *E. coli* kökenlerinde antibiyotik direnci daha düşük olup, en yüksek direnç oranları piperasilin (%56), trimetoprim-sülfametoksazol (%52) ve amoksisilin-klavulanik aside (%32) karşı bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Enterik bakteriler, kan kültürleri, antibiyotik direnci.

Summary: Antibiotic resistance patterns of enteric bacteria isolated from blood cultures. Between 1997 and 2000, blood cultures from the hospitalized patients in different departments of Cerrahpaşa Faculty of Medicine were evaluated by the Bactec 9120 automatic blood culture system (Becton Dickinson). 256 Enteric bacteria (42 *Enterobacter aerogenes*, 41 *Enterobacter cloacae*, 54 *Klebsiella pneumoniae*, 73 *E.coli*, 7 *Salmonella typhi*, 3 *Salmonella paratyphi A*, 2 *Salmonella enteritidis*, 8 *Citrobacter freundii*, 2 *Proteus mirabilis*, 1 *Proteus vulgaris*, 1 *Morganella sp.*, 1 *Serratia biogroup 1*, 1 *Hafnia alvei* and 20 unidentified coliform bacteria in species level) were isolated. Antimicrobial resistance patterns of 137 *Enterobacter-Klebsiella* strains and 73 *E. coli* were tested to various antibiotics by the disk diffusion method according to the recommendations of the NCCLS. The resistance rates were notably higher for *Enterobacter-Klebsiella* strains to amoxicillin-clavulanic acid (72%), piperacillin (65%), ceftazidime (53%) and cefotaxime (52%), but these rates were relatively lower to imipenem (6%), meropenem (9%), sefepim (9%) and ciprofloxacin (18%). The resistance rates for *E. coli* strains were found to be lower, but *E. coli* strains were showed highest resistance to piperacillin (56%), trimethoprim-sulphametoxazole (52%) and amoxicillin-clavulanic acid (32%).

Key Words: Enteric bacteria, blood culture, antibiotic resistance.

Giriş

Antibiyotiklere dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonlar, önemli ölçüde morbidite, mortalite ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Hastane infeksiyonlarının da en sık etkenleri arasında yer alan enterik Gram-negatif bakterilere karşı yoğun ve uygunsuz antibiyotik kullanımı dirençli kökenlerin artmasının başlıca nedenidir.

Bu çalışmada hastanemizin değişik kliniklerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen enterik Gram-negatif bakterilerin antimikrobiklere direnç paternleri inceleyerek tedavi planlarına yardımcı olunması amaçlanmıştır.

Yöntemler

1997-2000 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kliniklerinde yatan hastaların Bactec 9120 otomasyon sistemi (Becton Dickinson) ile incelenen 5231 kan kültüründen elde edilen ve farklı hastalardan izole edilen 256 en-

terik bakteri değerlendirilmiştir. Çalışmaya aldığımız bakteriler birkaç istisna dışında en az iki hemokültürde üreme göstermişlerdir. Aynı bakterinin mükerrer kültürleri tek örnek olarak değerlendirilmiştir. Üreme tespit edilen kan örnekleri %5 koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve MacConkey agarına ekilerek 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Bakteriler koloni morfolojisi, Gram boyaması, oksidaz, katalaz aktivitesi ve diğer biyokimyasal özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Gerektiğinde API 20E (bioMérieux) ve Sceptor (Becton Dickinson) idantifikasyon kitleri kullanılmıştır. Bakterilerin imipenem, meropenem, amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, seftazidim, sefotaksim, sefepim, piperasilin, amoksisilin-klavulanik asid, ampisilin, sefalotin, sefoksitin, aztreonam, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol ve siprofloksasine direnç durumları NCCLS standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle saptanmıştır (1).

Sonuçlar

Üç yıllık sürede hastanemizin değişik kliniklerinde yatırılarak izlenen 3200 hastaya ait 5231 kan kültüründen infeksiyon etkeni olarak 256 enterik Gram-negatif çomak izole edilmiştir. Bunların kliniklere göre dağılımı Tablo

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Enterik Bakteri Üreyen Kan Kültürlerinin Kliniklere Göre Dağılımı

Klinikler	Sayı	(%)
Yoğun Bakım Birimi	51	(20)
Hematoloji	50	(20)
Genel Cerrahi	44	(17)
İç Hastalıkları	30	(14)
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	28	(11)
Ortopedi ve Travmatoloji	20	(8)
Tıbbi Onkoloji	18	(7)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	15	(6)

1'de verilmiştir. Çalışmamızda 137 *Enterobacter-Klebsiella* grubu (42 *Enterobacter aerogenes*, 41 *Enterobacter cloacae*, 54 *Klebsiella pneumoniae*), 73 *Escherichia coli*, 7 *Salmonella typhi*, 3 *Salmonella paratyphi A*, 2 *Salmonella enteritidis*, 8 *Citrobacter freundii*, 2 *Proteus mirabilis*, 1 *Proteus vulgaris*, 1 *Morganella sp.*, 1 *Serratia* biyogrup 1, 1 *Hafnia alvei* ve tür seviyesinde idantifiye edemediğimiz, ancak genel özellikleriyle koliform kabul ettiğimiz 20 bakteri izole edilmiştir. Bunlardan yüksek sayıda üreyen *Enterobacter-Klebsiella* grubu ve *E. coli*'lerin NCCLS standartlarına göre antibiyotik direnç profili çıkarılmıştır (Tablo 2).

İrdeleme

Gram-pozitif bakterilerden sonra bakteriyemilerin en sık nedeninin enterik Gram-negatif bakteriler olduğu pek çok çalışmada gözlenmektedir. Dünyada ve Türkiye'de enterik bakteriler arasında *Enterobacter* ve *Klebsiella* grubu bakterilerin giderek *E. coli*'nin önüne geçtiği görülmekte ve artan oranlarda direnç tespit edilmektedir (2-8).

Gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç büyük

bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Direnç oluşumunda plazmidlerle kodlanan genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) ve kromozom kaynaklı tip 1 β -laktamaz (CEP-N) direnci önemli rol oynamaktadır (9). Ülkemizde bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda *Enterobacteriaceae* ailesinde β -laktamaz üreten suşlarda artış olduğu belirtilmektedir (10-12). Genellikle çoklu dirençli olan bu suşlar ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hasta-

nelerde hızla yayılma eğilimindedirler (7). Özellikle *Enterobacter* ve *Klebsiella* grubu bakteriler için ampisilin, amoksisilin-klavulanik asid ve sefalotin ampirik amaçla kullanılabilir olmaktan çıktığı rapor edilmektedir. Nitekim çalışmamızda *Enterobacter-Klebsiella* grubu bakteriler ve *E. coli*'de ampisilin (%95 ve %74), amoksisilin-klavulanik asid (%72 ve %32) ve sefalotine (%83 ve %66) çok yüksek oranlarda direnç saptanmıştır.

Yoğun bakım birimlerinde izole edilen Gram-negatif bakterilerde üçüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam, geniş spektrumlu penisilinler ve hatta β -laktamaz inhibitörlü β -laktam kombinasyonlarına karşı yüksek direnç oranları tespit edilmiştir. *Enterobacter-Klebsiella* grubu ve *E. coli* kökenlerimizin direnç oranları seftazidim için %53 ve %21, sefotaksim için %52 ve %11 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *E. coli*'de daha düşük direnç oranlarına karşın *Enterobacter-Klebsiella* grubu bakterilerde seftazidime %26-59 ve sefotaksime %83-91 arasında yüksek direnç oranları bildirilmiştir (4,12-16). Diğer β -laktam antibiyotiklerden aztreonam ve piperasilin direncinde de önemli artış olduğu dikkati çekmektedir (4,12,15-17). Çalışmamızda aztreonam ve piperasilin direnci *Enterobacter-Klebsiella* kökenlerinde sırasıyla %58 ve %65, *E. coli* kökenlerinde ise %22 ve %56 oranında bulunmuştur.

Çalışmamızda sefepim direnci *Enterobacter-Klebsiella* grubu bakteriler ile *E. coli*'de sırasıyla %9 ve %4 olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalar da bu bakterilere sefepimin oldukça etkili olduğunu göstermektedir (4,18).

Dördüncü kuşak sefalosporin olarak sınıflandırılan ve geniş spektrumlu olan sefepim penisilin bağlayan proteinlere yüksek afinitesinden dolayı Gram-negatif bakterilerin dış membranındaki porin kanallarından hızla bakteriye penetre olabilmektedir (19). Ayrıca plazmid ve kromozom kontrolünde sentezlenen β -

Tablo 2. Enterik Gram-Negatif Çomakların Antibiyotik Direnç Yüzdeleri

Antibiyotik	<i>Enterobacter-Klebsiella</i> (n=137)	<i>Escherichia coli</i> (n=73)
İmipenem	6	0
Meropenem	9	0
Siprofloksasin	18	15
Ampisilin	95	74
Sefalotin	83	66
Seftazidim	53	21
Sefotaksim	52	11
Sefoksitin	65	21
Sefepim	9	4
Amoksisilin-klavulanik asid	72	32
Aztreonam	58	22
Piperasilin	65	56
Amikasin	21	3
Gentamisin	36	11
Netilmisin	33	10
Tobramisin	50	12
Trimetoprim-sülfametoksazol	62	52

laktamazlar sefepime karşı daha düşük afinite gösterdiğinden sefepim bu enzimlere dayanıklıdır (20).

Karbapenemlerin ESBL salgılayan suşlara etkili olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle imipenem ve meropenem alternatif olarak kullanılan antibiyotiklerdendir (6,8). Ancak son zamanlarda bu antibiyotiklere dirençli *Enterobacter* ve *Klebsiella* kökenleri bildirilmektedir (2,3,15). Bizim çalışmamızda da *Enterobacter-Klebsiella* kökenlerinde imipenem ve meropenem direnci sırasıyla %6 ve %9 oranında bulunmuştur. Buna karşılık *E. coli* suşlarında bu antibiyotiklere direnç saptanmamıştır. Aminoglikozidler içinde amikasin etkinliğini sürdürmektedir (2,12,15,16). Bizim çalışmamızda *Enterobacter-Klebsiella* kökenleri ile *E. coli* suşlarında sırasıyla amikasin %21 ve %3, netilmisin %33 ve %10, gentamisin %36 ve %11 ve tobramisin %50 ve %12 oranında direnç tespit edilmiştir. Aminoglikozidlere karşı direnç gelişiminde özellikle plazmid kökenli enzimatik modifikasyon rol oynamaktadır. Bu enzimlerin aminoglikozidlerdeki hedef bölgeleri hidroksil ve amino gruplarıdır (6-8).

Siprofloksasin enterik bakterilere karşı etkinliğini korumaktadır. Çalışmamızda *Enterobacter-Klebsiella* ve *E. coli* kökenlerimizde siprofloksasin direnci sırasıyla %25 ve %18 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda kinolon direncinin %8-33 arasında değiştiği bildirilmektedir (3,4,5,9,16,21).

Enterobacter-Klebsiella ve *E. coli* kökenlerimizde trimetoprim-sülfametoksazol direnci %62 ve %52 olarak tespit edilmiştir. Diğer araştırmacılar trimetoprim-sülfametoksazol direncini *Enterobacter-Klebsiella* kökenlerinde %74-85 ve *E. coli* kökenlerinde biraz daha düşük oranda bildirmektedirler (5,16,22).

1993-1996 yıllarında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin değişik kliniklerde yatan hastaların kan kültürlerinden izole ettiğimiz *Enterobacter-Klebsiella* ve *E. coli* kökenlerinde en düşük direnç oranları imipenem (%2 ve %0), siprofloksasin (%8 ve %11) ve amikasin (%23 ve %7) karşı tespit edilmiştir. *Enterobacter-Klebsiella* kökenlerinde diğer birçok antibiyotiğe (amikasin dışındaki aminoglikozidler, sefotaksim, seftriakson, piperasilin, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asid, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasin) %27-84 oranında direnç saptanmıştır. *E. coli* kökenlerinde ise bu oranlar nispeten daha düşük bulunmuştur (23).

Şimdiki çalışmamızda kan kültürlerinden izole ettiğimiz *Enterobacter-Klebsiella* grubu bakterilerde amoksisilin-klavulanik asid (%72), piperasilin (%65), seftazidim (%53) ve sefotaksim (%52) direnci yüksek oranlar gösterdiği halde, imipenem (%6), meropenem (%9), sefepim (%9) ve siprofloksasin (%18) direnci nispeten düşük bulunmuştur. *E. coli* kökenlerinde antibiyotik direnci daha düşük olup, en yüksek oranlar piperasilin (%56), trimetoprim-sülfametoksazol (%52) ve amoksisilin-klavulanik asid (%32) için bulunmuştur.

Enterik Gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı gösterdiği direnç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir. Bakteriler her yeni ilaca karşı yeni bir mekanizma ile kısa sürede direnç kazanmaktadır. Bu bakteriler hastaneler, hatta klinikler arası farklılık ve zamanla değişim gösterebilmeye özelliğindedir. Bu sonuçlar önceki yıllara göre çoklu ilaç direncinin artmış olduğunu ortaya koymaktadır. Her hastanenin kendi verilerini periyodik

olarak izleyerek kısıtlı antibiyogram uygulaması ile bilinçli antibiyotik kullanımının sağlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Ninth Informational Supplement. Document M100-S9. Wayne, Pa:NCCLS, 1999
2. Kulah C, Çağlar K, Gökdağ İ, Sultan N. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları [Özet]. *Ankem Derg* 2000; 14(2):162
3. Günaydın M, Uyar Y, Pekbay A, Esen Ş, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Yatan hastalardan izole edilen *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türlerinde antibiyotik direnç oranları [Özet]. In: Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H, eds. 9. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (3-8 Ekim 1999, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1999: 149
4. Kılıç D, Kuzucu Ç, Erdinç FÇ, Tülek N, Acar N. Hastane infeksiyon etkeni olan suşların antibiyotik duyarlılıkları [Özet]. In: Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H, eds. 9. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (3-8 Ekim 1999, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1999: 151
5. Derbentli Ş, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Beka H. 1996-1997 yıllarında hastane ortamında izole edilen Gram negatif çomaklarda antimikrobiyal maddelere direnç [Özet]. *Ankem Derg* 1998; 12(2):133
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. New York: Lippincott, 1997:286
7. Weinstein RA, Hayden MK: Mulyipli drug-resistant pathogens: epidemiology and control. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital Infections*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:215
8. Eisestein BI, Zaleznik DF. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2294
9. Yağcı A, Çiragil P, Topkaya A, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1996 yılı analizi. *İnfeksiyon Derg* 1999; 13(1):39
10. Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K. Çocuk hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *Ankem Derg* 1997; 4:432
11. Akıncı E, Karahan M, Karabiber N, Kılıç H. Hastanede yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi. *Ankem Derg* 2000; 14:65
12. Erdem İ, Mülazımoğlu L, Bakkal Ö, Güldüren S, Dodanlı S, Vahaboğlu H. Taksim Hastanesi'nde 1993-1994 yıllarında izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternleri ve beta-laktamaz türleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1995; 25:58
13. Gür D, Ünal S, et al. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996; 3:153
14. Palabıyıkçıoğlu İ, Bengisun S. Hastanede yatan hastalardan izole edilen Gram negatif çomaklarda seftazidim ve sefepimin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması ve indüklenbilir beta-laktamazlarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1999; 29:158

15. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeks Derg* 1999; 13(4):515
16. Tolun V, Anç Ö. Siprofloksasin-trimetoprim, aztreonam-amikasin ve aztreonam-klindamisin kombinasyonlarının *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* suşlarına etkisi. *İnfeks Derg* 1998; 12(1):75
17. Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek MA, Çavuşoğlu C, et al. Hastane infeksiyon etkeni olarak ayutlanan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *İnfeks Derg* 1998; 12(2):185
18. İnan A, Günseren F, Erdaloğlu G, Gültekin M. Hastane infeksiyonu etkeni olan Gram negatif bakterilerde sefepim in vitro etkinliğinin E testi ile araştırılması. *İnfeks Derg* 1999; 13(2):267
19. Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 287
20. Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(Suppl B):87
21. Aydın D, Büyükbaba G, Anç Ö. İdrar yolu infeksiyon etkeni Enterobacteriaceae suşlarında kinolon duyarlılığı. *Ankem Derg* 1996; 1:19
22. Birengel S, Cesur S, Meço O, Tekeli E. Bactec 9120 kan kültür sisteminde 1997-1999 arasında izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç durumları [Özet]. In: Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H, eds. *9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (3-8 Ekim 1999, Antalya) Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1999: 222
23. Öztürk R, Köksal F, Ayar E, Köksal S, Başaran G, Samastı M. Antimicrobial susceptibility of enteric bacilli isolated from blood cultures. In: Berkarda B, ed. *Proceedings of 10th Mediterranean Congress of Chemotherapy (20-25 October 1996, Antalya, Turkey)*. Bologna: Monduzzi Editore, 1996: 201