

Kan örneklerinden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiotic susceptibilities of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* strains isolated from blood specimens

Emel Sesli Çetin, Mustafa Demirci, Selçuk Kaya, Buket Cicioğlu Arıdoğan, Ali Kudret Adiloğlu, Yasemin Göksu, Nurettin Gönülateş

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

İletişim / Correspondence: Emel Sesli Çetin, Adres / Address: Süleyman Demirel Bulvarı Salalı Apt. No:60 Daire: 23, Isparta
Tel: 0246 211 20 81, 211 36 74, E-mail: seslicetin@med.sdu.edu.tr

ÖZET

Dirençli Gram negatif çomakların neden olduğu nozokomiyal infeksiyonlar hastanelerin önemli problemidir. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter* türleri kan kültürlerinden en sık izole edilen Gram negatif çomaklardır. Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatmakta olan hastaların kan örneklerinden izole edilen 80 *E. coli*, 45 *K. pneumoniae* ve 25 *Enterobacter* suşu retrospektif olarak değerlendirilerek, tedavilerinde kullanılacak olan antibiyotiklere duyarlılıkları bildirilmiştir. Suşlar Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında izole edilmiş ve antibiyotiklere duyarlık deneyleri NCCLS standartları doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Sonuç olarak üç bakteri cinsinin de en duyarlı olduğu antibiyotiğin imipenem, en dirençli olduğu antibiyotiğin ise amoksisilin klavulanik asit olduğu tespit edilmiştir. Bakterilerin denenen antibiyotiklere duyarlılık paternleri benzerlik göstermekle birlikte, *K. pneumoniae* ve *Enterobacter* suşlarında özellikle seftazidim ve sefoksitine yüksek direnç oranları tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., kan kültürü, in vitro antibiyotik direnci

SUMMARY

Recently, multi-drug resistant nosocomial pathogens have become an important problem in hospitals. The most frequently isolated Gram negative bacilli from blood specimens are *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* species. In this study 80 *E. coli*, 45 *K. pneumoniae* and 25 *Enterobacter* spp. blood isolates of hospitalized patients which were sent to our laboratory between January 2004 and January 2005 were examined for their susceptibilities to some antimicrobial agents by Kirby-Bauer disk diffusion method according to NCCLS standards.

While the most effective antibiotic against all tested bacteria was imipenem, the less effective one was amoxicillin/clavulanic acid. Although the resistance patterns of all bacteria were similar, higher resistance rates were determined among *K. pneumoniae* and *Enterobacter* strains especially against ceftazidime, and cefoxitin.

Key Words: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., blood culture, in vitro antibiotic resistance

GİRİŞ

Antibiyotik tedavisindeki gelişmelere rağmen bakteriyemiler hastane infeksiyonları içerisinde hala en önemli ölüm nedenlerini teşkil etmektedir. Hastane kaynaklı bakteriyemiler, yoğun bakım, transplantasyon üniteleri ve hematoloji-onkoloji birimlerinde daha fazla görülmekte, mortalite ve morbiditeyi önemli düzeyde etkilemektedir (1,2). Hastane infeksiyonları arasında Gram negatif bakteriyemiler %20-50 mortalite oranı ile önemli bir grubu oluşturmaktadır ve sırasıyla *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter* türleri kan kültürlerinden en sık izole edilen Gram negatif bakterilerdir (3).

Son yıllarda özellikle aerob Gram negatif bakterilerde gözlenen direnç artışı bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır (4). Özellikle beta laktam antibiyotikler, yeni jenerasyon sefalosporinler ve florokinolonların yaygın kullanımı, çoğul dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu nedenle hastanelerde ve özellikle hastane infeksiyonlarının sık görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde sık izole edilen bakteri türleri ve antibiyotiklere duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir. Antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin belirlenmesi bakteriyemili hastalarda ampirik tedavinin seçilmesinde yol gösterici olacaktır (2).

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatmakta olan hastaların kan örneklerinden izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Enterobacter* suşları retrospektif olarak değerlendirilerek, tedavide kullanılabilecek olan antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen ve tümü servislerde yatmakta olan hastalara ait olan kan kültürlerinden izole edilen 80 *E. coli*, 45 *K. pneumoniae* ve 25 *Enterobacter spp.* izolatu çalışmaya alınmıştır.

Klasik yöntemlerle gram negatif olduğu saptanan suşların tür belirlemesi API ID32E (bio Merieux, Fransa) ile yapıldı. Suşlar amikasin (30µg), aztreonam (30µg), imipenem (10µg), seftazidim (30µg), sefoksitin (30µg), amoksisilin-klavulanik asit (30µg), tobramis (10µg) ve siprofloksasine (5µg) direnç oranlarını belirlemek üzere test edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'in önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton Agar besiyeri yüzeyine McFarland 0,5 eşeline göre bakteri süspansiyonu yayıldıktan sonra antibiyotik diskleri (Oxoid) kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (5).

BULGULAR

İzole edilen *E. coli*, *K.pneumoniae* ve *Enterobacter* suşlarının denenen antibiyotiklere in vitro direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Antimikrobiyal tedavilerdeki gelişmelere rağmen hastane ortamında gelişen bakteriyemilerde ölüm oranı halen %25-50 arasında bildirilmektedir. Bu oranı azaltmak için yapılabilecek en önemli şey uygun antimikrobiyal tedavinin erken dönemde başlatılmasıdır (6).

Tablo1. *E. coli*, *K.pneumoniae* ve *Enterobacter* suşlarının denenen antibiyotiklere in vitro direnç oranları

		AK	CAZ	FOX	AMC	ATM	CIP	IMP	TOB
<i>E. coli</i> n=80	n	18	23	19	43	19	23	3	24
	%	22.5	28.8	23.8	53.8	23.8	28.8	3.8	30.0
<i>K.pneumoniae</i> n=45	n	9	21	16	32	21	10	1	8
	%	20.0	46.6	35.5	71.1	46.6	22.2	2.2	17.7
<i>Enterobacter spp.</i> n=25	n	3	14	14	20	8	8	0	6
	%	12.0	56.0	56.0	80.0	32.0	32.0	0	24.0

AK: Amikasin, CAZ: Seftazidim, FOX: Sefoksitin, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, ATM: Aztreonam, CIP: Siprofloksasin, IMP: İmipenem, TOB: Tobramisin.

Bakterilerde antibiyotiklere direnç gelişmesi ile antibiyotik kullanımı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin aşırı kullanılmasının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten Gram negatif çomak epidemileri için önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir (7). Bakterilerin beta laktamlara sürekli maruz kalması bu bakterilerde beta-laktamazların dinamik ve devamlı üretimini ve mutasyonlarını indüklemekte ve bu da bu bakterilerin yeni kuşak geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere dahi dirençli olmasına neden olmaktadır (8). Son yıllarda, GSBL'lerin insidans ve prevalansında artış olmuştur. GSBL genellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında görülmekle birlikte diğer Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde ve *Pseudomonas aeruginosa*'da da bildirilmektedir. Beta-laktam antibiyotikler bakteri infeksiyonlarının tedavisinde çok sık kullanılmakta ve bu nedenle de tüm dünyada Gram negatif bakteriler antibiyotik direncinin en fazla görüldüğü grubu teşkil etmektedir (8). Bu nedenle özellikle hastane infeksiyonlarında ve bakteriyemili hastalarda antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin belirlenmesi ve ampirik tedavilerin bu bilgiler ışığında yönlendirilmesi önemlidir.

Durmaz ve ark. (9) 1998 Haziran-1999 Eylül tarihleri arasında izole ettikleri Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığı araştırdıkları çalışmalarında en etkili antibiyotiklerin karbapenem grubu olduğunu ve bunları kinolon ve aminoglikozidlerin izlediğini bildirmişlerdir.

Tünger ve ark. (10) 1998 yılında en etkili antibiyotikler olarak sırasıyla amikasin (%100), gentamisin (%92) ve siprofloksasin (%92)'i bildirmişlerdir. Gültekin ve ark'nın (11) çalışmalarında ise ilk üç sırada siprofloksasin (%98), amikasin (%88) ve gentamisinin (%85) yer aldığını bildirmişlerdir.

Fındık ve ark. (12) *E. coli* için meropenem %100 duyarlılık saptarken amikasine %91, siprofloksasin, levofloksasin, seftazidime %81, gentamisine %77,9, sefoperazon ve sefepime %71 ve seftriaksona %62 duyarlılık bildirmişlerdir.

Ünlü ve ark. (13) 1999-2000 tarihleri arasında kan kültürlerinden soyutlanan Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmaları sonucunda *E. coli* ve *Klebsiella* kökenlerinin hiçbirinde imipenem direncine rastlanmadığını, en yaygın direncin ise birinci kuşak sefalosporin olan sefalotine karşı görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada *E. coli* için imipenemin yanında netilmisin ve amikasin direnci de saptanmamıştır. *Klebsiella* suşları için ise amikasin %3,8 oranında direnç ile ikinci en etkili ilaç olarak tesbit edilmiştir. Netilmisine direnç oranı *Klebsiella*'larda *E. coli* ile karşılaştırıldığında yüksek (%17,3) bulunmuştur.

Agnihotri ve ark. (14) 1998-2003 tarihleri arasında neonatal septisemilerde izole ettikleri bakterileri ve antibiyotik duyarlılıklarını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında Gram negatif bakterilere karşı en etkili antibiyotik olarak tüm yıllarda amikasini bildirmişlerdir. Direnç oranları 1., 2., 3., 4., 5. yıllarda sırasıyla %7, %5,4, %10, %26, ve %20 olarak saptanmıştır.

Japonya'da 60 sağlık merkezini kapsayan bir antibiyotiklere duyarlılık surveyans çalışmasında *Escherichia coli* suşlarında piperasilin direnci %10,8 iken diğer beta laktamlara direnç %1,3 veya altında bulunmuş, *Klebsiella* suşları imipenem, sefepime ve sefpiroma daha duyarlı olarak tespit edilmiştir (15).

Çin'de 1996-2002 yılları arasında yapılan çalışmada imipeneme *Escherichia coli*'de %99,2-100, *Klebsiella* suşlarında ise %94,9-100 duyarlılık tesbit edilmiş, özellikle *E. coli*'de siprofloksasin (%42-25) ve sefotaksime (%78-54)'e karşı olmak üzere sefalosporinlere, siprofloksasine ve sefoperazon/sulbaktama direnç artışı tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda 1996'dan 2002'ye doğru Gram negatif çomaklarda denenen antibiyotiklere giderek artan direnç oranları bildirilmiştir (16).

Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada 1994-2001 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmış, ampisilin, amoksisilin-kla-

vulanik asit ve trimetoprim sulfametoksazole direnç yüksek olarak bulunurken direnç oranındaki artışın düşük olduğu, özellikle kinolonlara olmak üzere aminoglikozit ve sefalosporinlere karşı direnç oranlarında artışı olduğu tesbit edilmiştir (17).

Akçam ve ark. (18) Ocak 2000-Ocak 2004 tarihleri arasında hastanemizde idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimini araştırdıkları çalışmalarında 2000 ve 2002 yıllarında imipenem direnç görülmediğini 2001'de %99,3 ve 2003 yılında ise %98,9 duyarlılık oranları ile en etkili ilaç olarak imipenemi bildirmişler; özellikle kinolon ve sefalosporinlere karşı yıllar içerisinde direnç artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğuna dikkati çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda da imipenem direncinin *E. coli* suşları için %3 oranında bulunması yıllar içerisinde imipenem direncinde artışa meyil olduğu görülmüş ve diğer antibiyotiklere direnç oranları da özellikle beta-laktam antibiyotiklere dirençte artışı destekler nitelikte bulunmuştur. Halen bu grup bakterilere en etkili ilaç olarak karbapenemler ve amikasin gibi görülmektedir.

Çalışmamızda her üç bakterinin denenen antibiyotiklere duyarlılık paternleri benzerlik göstermekle birlikte *K. pneumoniae* ve *Enterobacter* suşlarında özellikle seftazidim ve sefoksitine yüksek direnç oranları tespit edilmiştir. Ayrıca *Enterobacter* türlerinde beta laktam grubu antibiyotiklere direnç *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'ya göre yüksek bulunurken amikasin ve siprofloksasine karşı daha düşük direnç oranları saptanmış, ayrıca imipenem karşı ise dirençli *Enterobacter* suşu tespit edilmiş olması da dikkate değer bulunmuştur. Ancak, çalışmamızda incelenen suşlarda GSBL üretiminin incelenememiş olması bir eksiklik ve bu nedenle incelediğimiz suşlarda imipenem dışındaki beta-laktam antibiyotiklere direnç oranlarının daha yüksek olabileceği öngörülmektedir. Son yıllarda bu bakterilerde artan oranlarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz aktivitesinin tesbit edildiğini de göz önüne alırsak kan kültürlerinde bu bakteriler izole edildiğinde tedavi yaklaşımlarının bu bilgiler ışığında yapılması gerektiği vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Valles J, Leon C, et al.. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387.
2. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahn DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 10: 3.
3. Bone RC. Gram negative sepsis: a dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 57.
4. Syndman DR. Clinical implications of multi-drug resistance in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1991; 78: 54.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests, NCCLS Document, Approved Standard-Seven Edition, M2-A7: Vol. 20: No.1 (2000).
6. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 512.
7. Meyer KS, Eagan JA, Berger BJ, Rahel JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 5: 353.
8. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Res Microbiol* 2004; 155:409.
9. Durmaz Çetin B, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık özellikleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2001; 31: 41.
10. Tünger Ö, Bakkaloğlu B, Dinç G, Sürücüoğlu S, Sivrel Ansoy A, Baykal D. Celal Bayar Üniversitesi Hastanesinde 1998 yılı hastane infeksiyonları. *İnfeks Derg* 1999; 13: 359.
11. Gültekin M, Ögünç D, Günsere F, Çolak D, Kırbas İ, Mamıkoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeks Derg* 1999; 13: 515.
12. Fındık D, Tuncer İ, Ural O, Arslan U. Hastane infeksiyonu etkeni olan Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeks Derg* 2001; 15: 489.
13. Ünlü GV, Ünlü M, Bakıcı MZ, Gür D. Kan kültürlerinden soyutlanan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *İnfeks Derg* 2003; 17: 459.
14. Agnihatri N, Kaistha N, Gupta V. Antimicrobial Susceptibility of isolates from neonatal septicemia. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 273.
15. Ishi Y, Alba J, Kimura S, Shiroto K, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics using Etest against clinical isolates from 60 medical centres in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 296.
16. Wang H, Chen M. China Nosocomial Pathogens Resistan-

ce Surveillance Study Group. Surveillance for antimicrobial resistance among clinical isolates of Gram-negative bacteria from intensive care unit patients in China, 1996 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 201.

17. Cicioğlu Arıdoğan B, Taşkınoğlu T, Demirci M, Adiloğlu AK, Kaya S. Hastanemizde poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığının 8 yıllık izlemi [özet P-12/30]. In: XXX. Türk Mikro-

biyoloji Kongresi Kitabı, 2002.

18. Akçam FZ, Uyar C, Demir C, Yaylı G. İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimi. [özet P-010]. In: XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 2004.