

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *KLEBSIELLA* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI*

Zafer ÇETİNKAYA, İhsan Hakkı ÇİFTÇİ, Orhan Cem AKTEPE, Birol ŞAFAK, Mustafa ALTINDİŞ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYON

ÖZET

Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 74 *Klebsiella* suşunun antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Suşların 58 (% 78)'i idrar, 7 (% 9)'si balgam, 6 (% 8)'si yara, 3 (% 4)'ü genital sürüntü örneklerinden izole edilmiştir. Bakterilerin identifikasyonu Mini API 32 E (BioMerioux-Fransa) ile yapılmış, antibiyotik duyarlılıkları API ATB G-5 (BioMerioux-Fransa) yöntemi ile araştırılmıştır. Suşların genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı çift disk sinerji yöntemiyle saptanmıştır.

Suşların meropeneme % 100, imipeneme % 99, amikasin % 92, siprofloksasine % 86, gentamisine % 80, seftaksim, seftazidim, tobramisin ve trimetoprim-sulfametoksazole % 77, sefepime % 74, piperasiline % 31, tikarsiline % 4 ve amoksisiline % 1 oranında duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarla in-vitro olarak meropenem ve imipenem bütün diğer antibiyotiklerden daha etkili; piperasilin, tikarsilin ve amoksisilin bütün diğer antibiyotiklerden daha az etkili; piperasilin ise tikarsilin ve amoksisilinden daha etkili bulunmuştur ($p<0.05$). Hastane kaynaklı 68 suşun 13 (% 19)'ü GSBL oluşturmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılık, *Klebsiella*

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of *Klebsiella* Strains Isolated from Clinical Specimens

Antimicrobial susceptibility of 74 *Klebsiella* strains isolated from various clinical samples was determined in the microbiology laboratories of the Hospital of Afyon Kocatepe University. Fifty eight (78 %) of the strains were isolated from urine, 7 (9 %) from sputum, 6 (8 %) from wound, 3 (4 %) from genital samples. API 32 E System (Bio Merioux-France) was used for identification and API ATB G-5 (BioMerioux-France) trays were used for antibiotic susceptibilities. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production was determined by double disk synergy method.

Susceptibility of *Klebsiella* strains were found as 100 % for meropenem, 99 % for imipenem, 92 % for amikacin, 86 % for ciprofloxacin, 80 % for gentamicin, 77 % for cefotaxime, ceftazidime, tobramycin and trimethoprim-sulfamethoxazole, 74 % for cefepime, 31 % for piperacillin, 4 % for ticarcillin and 1 % for amoxicillin. These results showed that imipenem and meropenem are in-vitro more effective than all other antibiotics; piperacillin, ticarcillin and amoxicillin are less effective than others; and piperacillin is more effective than ticarcillin and amoxicillin ($p<0.05$). Thirteen (19 %) of 68 hospital strains were found to be ESBL producers.

Keywords: antibiotic susceptibility, *Klebsiella*

Yazışma adresi: Zafer Çetinkaya. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYON
Tel.: (0532) 521 70 89

e-posta: zfcetinkaya@hotmail.com

Alındığı tarih: 24.11.2004, revizyon kabulü: 06.01.2005

*19. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (30 Mayıs-03 Haziran 2004, Antalya).

GİRİŞ

Klebsiella türleri fırsatçı patojen olarak insanda üriner sistem, alt solunum yolu, safra kesesi, cerrahi kesi yerinde infeksiyon etkeni olarak saptanan bakteriler arasındadır. Floralarda sınırlı sayıda *Klebsiella* suşu bulunmasına karşılık, hastanelerde yatarak tedavi alan hastalarda kolonizasyon oranlarının hızla arttığı bilinmektedir^(1,8,17). Hastaneler, sıklıkla kullanılan invaziv tanı ve tedavi uygulamaları, yüksek antibiyotik kullanım oranları gibi nedenlerle dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması için uygun ortamlardır.

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ampirik antibiyotik kullanımı ve antibiyotik duyarlılık testleri için önemli bir sorun olan standardizasyon eksikliği ne yazık ki direnç gelişmesine ciddi katkıda bulunmaktadır⁽¹⁹⁾. *Klebsiella*'ların özelliği çoklu antibiyotik direncine sahip olmalarıdır⁽⁸⁾. *Klebsiella* suşlarında geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı plazmid kaynaklı direnç saptanmaktadır. Bu direnç genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine bağlıdır. GSBL oluşturan suşlar hastane infeksiyonu epidemilerine neden olabilmelerinden ve taşıdıkları direnç plazmidleri türler arasında da transfer edilebildiğinden daha da önem kazanmaktadır⁽⁴⁾.

Dirençli suşlar ile ortaya çıkan infeksiyonlarda görülen relaps sıklığı ve komplikasyonlar, ampirik tedavide uygun antibiyotik seçiminin önemini arttırmaktadır. Her merkezde periyodik olarak antimikrobiyal direncin izlenmesi ve sonuçlarının bildirilmesi, uygun tedaviye ve direnç gelişimini önlemeye katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızda çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gelen örneklerden izole edilen *Klebsiella* suşlarının antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıklarının karşılaştırılması ve bu izolatlarda GSBL varlığının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2003-Eylül 2004 arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına değişik kliniklerden gelen örnekler, rutin mikrobiyolojik yöntemlerle incelenmiş⁽⁸⁾, 74 *Klebsiella* suşu izole edilmiştir. İzole edilen *Klebsiella* suşlarının identifikasyonu Mini API ID 32 E (BioMerieux-France) panelleri, antibiyotiklere duyarlılıklarının tanımlanmaları da Mini API ATB G-5 (BioMerieux-France) panelleri kullanılarak yapılmıştır. İstatistik değerlendirmeler için SPSS 10.0 programında Ki-kare yöntemi kullanılmıştır.

GSBL saptanmasında çift disk sinerji yöntemi uygulanmıştır. Mueller-Hinton agar yüzeyine, çevreye disk difüzyon yönteminde kullanılan antibiyotik diskleri ve ortaya amoksisilin-klavulanik asit diskleri yerleştirilmiştir. Ortadaki

disk ile çevredeki diskler arasındaki uzaklık 3 cm olacak şekilde ayarlanmıştır. 18-20 saat inkübasyondan sonra aztreonam, seftazidim ve sefotaksime ait inhibisyon zonlarının klavulanik asit diski karşısında bozularak en az 4 mm genişlemesi ya da iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir bölgenin görülmesi, suşun GSBL oluşturmaya değerlendirmiştir⁽⁴⁾. Ayrıca CD2, CD3 GSBL diskleri (Oxoid, UK) ile konfirmasyon yapılmıştır. Kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Antibiyotik olarak API ATB G-5 panelinde bulunan meropenem, imipenem, amikasin, siprofloksasin, gentamisin, sefotaksim, seftazidim, tobramisin, trimetoprim-sulfametoksazol, sefepim, tikarsilin, piperasilin ve amoksisilinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada 58 (% 78)'i idrar, 7 (% 9)'si balgam, 6 (% 8)'si yara, 3 (% 4)'ü genital sürüntü örneğinden olmak üzere 74 *Klebsiella* spp. suşu izole edilmiştir. İzolatların 68 (% 92)'i hastane kaynaklı ve 6 (% 8)'si toplum kaynaklıdır. Suşların 41 (% 55)'i *Klebsiella pneumoniae*, 16 (% 22)'si *Klebsiella* spp., 14 (% 19)'ü *Klebsiella oxytoca*, 3 (% 4)'ü *Klebsiella ornithinolytica* olarak tanımlanmıştır.

Hastane kaynaklı 68 suşun 13 (% 19)'ünde GSBL saptanmıştır. Bu 13 suşun dokuzu idrar, üçü balgam, biri vajinal materyalden izole edilmiş, sekizi *K.pneumoniae*, ikisi *Klebsiella* spp., üçü *K.oxytoca* olarak belirlenmiştir.

Suşların kullanılan antibiyotikler için saptanan duyarlı, orta duyarlı ve dirençli sayı ve oranları tabloda gösterilmiştir. Duyarlı suş sayıları dikkate alındığında meropenem ve imipenemin denenen bütün diğer antibiyotiklerden in-vitro olarak daha etkili; piperasilin, tikarsilin ve amoksisilinin diğerlerinden daha az etkili; piperasilinin ise tikarsilin ve amoksisilinden daha etkili olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo).

Tablo: 74 *Klebsiella* suşunun antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotik	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%
Meropenem	74	100	0		0	
İmipenem	73	99	1	1	0	
Amikasin	68	92	2	3	4	5
Siprofloksasin	64	86	0		10	14
Gentamisin	59	80	4	5	11	15
Sefotaksim	57	77	3	4	14	19
Seftazidim	57	77	0		17	23
Tobramisin	57	77	2	3	15	20
Trimetoprim-sulfametoksazol	57	77	0		17	23
Sefepim	55	74	2	3	17	23
Piperasilin	23	31	12	16	39	53
Tikarsilin	3	4	3	4	68	92
Amoksisilin	1	1	11	15	62	84

TARTIŞMA

Klebsiella'lar sağlıklı bireylerin nazofarenks ve barsağında % 5 oranında kolonize olarak bulunurlar. Antibakteriyel ilaç kullanımı ve hospitalizasyon *Klebsiella* taşıyıcılığını arttırmaktadır. *Klebsiella* infeksiyonlarına genelde ortamda kolonize olmuş suşlar kaynak oluşturmaktadır^(1,8).

Antibiyotiklere direncin ortaya çıkmasında en önemli etken hastanelerdeki yoğun antibiyotik kullanımıdır. Bu nedenle hastanelerde ve özellikle hastane infeksiyonlarının sık görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde o hastanede sık izole edilen hastane infeksiyonu etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir⁽⁹⁾. Direnç genleri, enterik bakteriler arasında kolaylıkla aktarılabilir. Yapılan çalışmalar GSBL kodlayan genin *K.pneumoniae* suşlarından *E.coli* suşlarına kolayca aktarıldığını göstermiştir. Direncin yoğun antibiyotik kullanımı ile ilişkili olması ve ortaya çıkan direncin Gram negatif çomaklar arasında kolaylıkla aktarıyor olması, dirençli suşların izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır⁽¹⁵⁾.

Klebsiella'larda yapılan antibiyotik çalışmalarında ilaç etkinliklerinde farklılık görülmektedir. Rennie ve ark.⁽¹⁶⁾ amikasin ve karbapenemlerin *Klebsiella* spp.'ye etkisinin mükemmel olduğunu, Hoban ve ark.⁽¹⁰⁾, Köksal ve Samastı⁽¹²⁾ ve Cesur ve ark.⁽⁷⁾ karbapenemlerin *Klebsiella* spp. için % 100'e varan etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Tünger ve ark.⁽¹⁸⁾ en etkin antibiyotiği siprofloksasin (% 93) olarak saptamışlardır. Fındık ve ark.⁽⁹⁾ *K.pneumoniae*'ya en etkin antibiyotiği meropenem (% 100) olarak saptamışlar ve sefepim, siprofloksasin, gentamisin, amikasin, seftazidimin etkinliklerini % 91, % 79, % 68, % 65, % 26 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca Musa-Aisien ve ark.⁽¹⁴⁾ *Klebsiella* suşlarına gentamisin ve seftriakson etkinliğinin yeterli düzeyde olduğunu bildirmiştir.

Araştırmamızda *Klebsiella* suşlarına karşı en etkin antibiyotikler olarak meropenem ve imipenem saptanmıştır. Karbapenem direnci tespit edilmemiş, orta duyarlılar da dikkate alındığında amikasin direnci % 8, gentamisin direnci ise % 20 olarak saptanmıştır. Karbapenem etkinliğinin devam etmesi, amikasin ve gentamisine karşı direnç oranlarının düşük düzeyde seyretmesi literatürle uyumlu bulunmuştur. Köksal ve Samastı⁽¹²⁾ sefotaksim ve seftazidim direncinin % 9 düzeyinde olduğunu, piperasilin direncinin ise % 61 olarak bulunduğunu, Bhavnani⁽⁵⁾ de sefepim ve piperasilin-tazobaktam duyarlılığında azalma olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da sefotaksim (% 23), seftazidim (% 23) ve piperasiline (% 69) direncin yüksek olduğu saptanmıştır. Seftazidim ve sefotaksim direnci GSBL saptanan suşların dışında 4 *K.oxytoca* suşunda da saptanmıştır. Bunun nedeni *K.oxytoca* suşlarının aşırı kromozomal beta-laktamaz yapımına bağlı olabilir. Çalışmamızda *Klebsiella* suşlarında in-vitro olarak piperasiline % 31 oranında duyarlılık saptanmıştır. *Klebsiella*'lar

kromozomal beta-laktamazları ile ampisilin, tikarsilin ve piperasilini hidrolize eder. Bu yüzden *Klebsiella*'lar API ATB G-5 yöntemiyle in-vitro olarak piperasiline duyarlı bulunsalar da tedavide bu durumun dikkate alınması gerekir.

Yapılan çalışmalarda Löker ve ark.⁽¹³⁾ GSBL pozitifliğini % 13.2 olarak bulmuşlar, *K.pneumoniae*'de % 42.6, *K.oxytoca*'da % 11.1 olduğunu bildirmişlerdir. Büllüç ve ark.⁽⁶⁾ *K.pneumoniae*'de % 48, *K.oxytoca*'da % 40 oranında GSBL bulduklarını bildirmişlerdir. Anđ-Küçüker ve ark.⁽⁴⁾ 26 *Klebsiella* suşunda biri *K.pneumoniae*, biri *K.oxytoca* olmak üzere iki suşta GSBL saptamışlardır. Alıcı ve ark.⁽²⁾ *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliğini çift disk sinerji yöntemiyle % 78, E-test ile % 85 olarak bulmuşlardır. Kandemir ve ark.⁽¹¹⁾, Altoparlak ve ark.⁽³⁾ *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliğini % 14 ve % 33.3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda *Klebsiella* suşlarında GSBL oluşturma 74 suşta % 18 olarak saptanmıştır. Bu suşların hepsi hastane kaynaklı suşlardır. Buna göre hastane kaynaklı 68 suşta GSBL pozitifliği % 19 olmuş, toplum kaynaklı 6 suş GSBL oluşturmamıştır. Bulgularımızın Altoparlak ve ark.⁽³⁾'nın bulgularından daha düşük olması bölgesel bir fark olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda da *Klebsiella* suşlarında karbapenemler, amikasin ve siprofloksasine karşı duyarlılığın devam ettiği, sefalosporinlere karşı direnç gelişiminde artış olduğu tesbit edilmiştir. *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılık testleriyle birlikte GSBL üreten suşların varlığının araştırılması, tedavide uygun antibiyotik seçimini kolaylaştıracağı, ayrıca kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişiminin önlenmesinde yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Abbott SL: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Plesiomonas* and other Enterobacteriaceae, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8th ed." kitabında s.684-700, ASM Press, Washington (2003).
2. Alıcı Ö, Kart-Yaşar K, Şengöz G, Nazlıcan Ö: *Klebsiella pneumoniae* suşlarında farklı yöntemlerle ESBL varlığının araştırılması, ANKEM Derg 2002;16(2):112.
3. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):167-73.
4. Anđ-Küçüker M, Küçükbaşmacı Ö, Tekin M, Akbulut D, Büyükbaba-Boral Ö, Anđ Ö: Üropatojen *Klebsiella* suşlarının serotiplendirilmesi, siderofor sentezi, serum direnci ve genişlemiş spektrum beta-laktamaz tayini, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):265-9.
5. Bhavnani SM: Relationships between patient- and institution-specific variables and decreased antimicrobial susceptibility of Gram-negative pathogens, Clin Infect Dis 2003;37(3):344-50.
6. Büllüç M, Gürol Y, Bal Ç: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranları:

- 2000-2002, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(1):31-4.
7. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli E: Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):174-6.
 8. Erdem B: Enterobacteriaceae, “Ustaçelebi Ş (ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji” kitabında s.472-514, Güneş Kitapevi, Ankara (1999).
 9. Fındık D, Tuncer İ, Ural O, Arslan U: Hastane infeksiyonu etkeni olan gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2001;15(4):489-93.
 10. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN: Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: Results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000), Diagn Microbiol Infect Dis 2003;45(4):279-85.
 11. Kandemir O, Ersöz G, Şahin E, Kaya A: Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan soyutlanan gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve indüklenabilir kromozomal beta-laktamaz sıklığı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):207-11.
 12. Köksal F, Samastı M: Kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu, Klimik Derg 2002;15(1):25-8.
 13. Löker K, Beşirbellioğlu B, Kısa Ö, Aydoğan H: Hastane infeksiyonlarından izole edilen Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının saptanması ve izoelektrik fokuslama yöntemi ile tiplendirilmesi, İnfeksiyon Derg 2001;15(3): 319-24.
 14. Musa-Aisien AS, Ibdin OM, Ukah G, Akpede GO: Prevalence and antimicrobial sensitivity pattern in urinary tract infection in febrile under-5s at a children's emergency unit in Nigeria, Ann Trop Paediatr 2003;23(1):39-45.
 15. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı, ANKEM Derg 2002;16(1):65-8.
 16. Rennie RP, Jones RN, Mutrich AH: Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000), Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45(4):287-93.
 17. Töreci K: Klebsiella türleri, “Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi” kitabında s. 1575-9, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (2002).
 18. Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Dinç G, Sürücüoğlu S, Sivrel AA, Baykal D: Celal Bayar Üniversitesi Hastanesinde 1998 yılı hastane infeksiyonları surveyans sonuçları, İnfeksiyon Derg 1999;13(3):359-64.
 19. Türkmen L: İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2002;9 (3):185-9.