

SON BEŞ YILDA ÇOCUK KLİNİĞİ İNFEKSİYON SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA SAPTANAN KLEBSIELLA SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Ayşe PALANDUZ¹, Işık YALÇIN¹, Ülker ÖNEŞ¹, Nüran SALMAN¹,
Nermin GÜLER¹, Ayper SOMER¹, Kurtuluş TÖRECI²,
Arif KAYGUSUZ², Betigül ÖNGEN²

ÖZET

Nozokomiyal bakteriyel infeksiyonların % 8'inden sorumlu olan *Klebsiella* suşlarında giderek artan oranda antibiyotik direnci bildirilmektedir. Bu çalışmada Ocak 1989-Aralık 1994 arasında herhangi bir kültürde saptanan *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir.

Toplam 65 hastadan alınan 102 muayene maddesinin 89'unda *K.pneumoniae*, 13'ünde *K.oxytoca* üremiştir. 65 olgudan 48'i (% 74) önceden antibiyotik almıştı. *Klebsiella* üreyen muayene maddeleri 17 olguda (% 26) hastaneye yatışın ilk 2 gününde, 8 olguda (% 12) 3-5. günlerde, 40 olguda (% 62) 6.günden sonra alınmıştır.

K.pneumoniae ve *K.oxytoca* suşları oldukça benzer antibiyotik duyarlılığı göstermişlerdir. Suşlar birarada incelendiğinde, az sayıda suşun denendiği sefoperazon-sulbaktam ve imipenem-silastatine dirençli suşa rastlanmamıştır. Ofloksasin ve siprofloksasine suşların büyük çoğunluğu duyarlı, amikasin ve % 50'sinin duyarlı bulunduğu gentamisin dışında denenen diğer antibiyotiklere duyarlı suş oranları % 50'nin altında kalmıştır.

SUMMARY

The antibiotic sensitivity of Klebsiella strains isolated from in-patients in the Clinic of Pediatric Infectious Diseases during the last five years.

Klebsiella strains, which account for 8 % of nosocomial bacterial infections, are reported to confer antibiotic resistance at a progressive rate. In this study, the antibiotic sensitivity of *Klebsiella* strains isolated from any culture between January 1989 and December 1994 were examined retrospectively.

Out of 102 specimens obtained from a total of 65 patient, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* were grown in 89 and 13 specimens, respectively. 48 (74%) of 65 cases had previously received antibiotics. Specimens, in which *Klebsiella* spp. were grown, were obtained in 17 cases (26 %) during the first two days of hospitalization, in 8 cases (12 %) at 3-5 days and in 40 cases (62 %) after 6 days.

10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (6-9 Haziran 1995, Antalya).

1- İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

2- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Sensitivity patterns of *K.pneumoniae* and *K.oxytoca* were found to be rather similar. When all strains were considered together, there was no resistant strain to cefoperazone-sulbactam and imipenem-cilastatin, although the numbers of strains tested for them were rather low. High percentages of strains were found to be sensitive to ofloxacin and ciprofloxacin, and all strains were found to be resistant to ampicillin. The percentages of sensitive strains were found to be 67 % for amikacin and 50 % for gentamicin and less than 50 % for all other antibiotics tested.

GİRİŞ

Klebsiella'ların 2 türü *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* hastane infeksiyonlarına neden olur. *K.pneumoniae* sağlıklı insanların orofarinksinde % 1-6 oranında bulunduğu halde, hastanede yatan hastalarda bu oran % 20'ye çıkar. *Klebsiella*'lar nozokomiyal bakteriyel infeksiyonların % 8'inden sorumludur (2). Bu infeksiyonlarda en sık odak kan, akciğerler, üriner sistem, safra yolları ve cilttir. *Klebsiella*'lar menenjit, enterit ve peritonite neden olabilirler. İdrar sondaları, endotrakeal tüpler, intravenöz kateterler, yanık yaraları bu infeksiyonlara zemin hazırlar.

Hastane ortamındaki pek çok Gram negatif mikroorganizma gibi *Klebsiella*'lar için de giderek artan oranda çoğul antibiyotik direnci bildirilmektedir. *Klebsiella* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde hastanede bulunan suşların antibiyotik direnç özelliklerinin gözönüne alınması önerilmektedir (2). Bu nedenle bu çalışmada retrospektif olarak kliniğimizde izole edilen *Klebsiella* suşlarının antibiyotik direnç özellikleri gözden geçirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Servisinde Ocak 1989-Aralık 1994 tarihleri arasında yatan hastaların herhangi bir muayene maddesinden izole edilen *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Suşların antibiyotik duyarlılıkları standart disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir.

BULGULAR

Ocak 1989-Aralık 1994 tarihleri arasında infeksiyon servisinde yatarken çeşitli muayene maddelerinde *Klebsiella* cinsi bakteri saptanan 65 olgumuzun 34'ü kız (%52), 31'i erkekti (% 48). 13'ü ilk ayı içinde, 30'u 1 ay-1 yaş arası, 22'si 1 yaş üzerinde olan hastaların yaş ortalaması 1.53 yıl, en küçüğü 1 günlük, en büyüğü 12 yaşındaydı.

Hastanede ortalama kalış süresi 39 gündü (4-180 gün). En sık konulan beş tanı sırasıyla sepsis, ventrikülit, üriner infeksiyon, tüberküloz ve immün yetmezlik olmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların tanılarına göre dağılımı.

Tanı	Sayı	%	Tanı	Sayı	%
Sepsis	21	32	Stafilokok sepsisi	2	3
Ventrikülit	11	17	Kafa travması	1	2
Üriner infeksiyon	11	17	Kistik fibroz	1	2
Tüberküloz	4	6	Bronşektazi	1	2
İmmün yetmezlik	3	5	Kronik böbrek yetmezliği	1	2
Bronkopnömoni	2	3	Meningokoksemi	1	2
Ampiyem	2	3	Bakteriyemi	1	2
Yanık+sepsis	2	3	Difteri	1	2

Toplam 102 muayene maddesinden 89 *K.pneumoniae*, 13 *K.oxytoca* suşu izole edilmiştir. Hasta başına pozitif kültür sayısı 1.6 olmuş; kan, idrar ve toplam olarak alındığında solunum sistemiyle ilgili muayene maddeleri *Klebsiella* cinsi bakterilerin en sık izole edildiği örnekleri oluşturmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. 102 *Klebsiella* suşunun izole edildiği muayene maddeleri.

Muayene maddesi	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.oxytoca</i>	Toplam
Kan	26	5	31
İdrar	20	6	26
Beyin omurilik sıvısı	14	0	14
Boğaz sürüntüsü	9	0	9
Trakeal aspirat	7	1	8
Bronkoalveolar lavaj	1	0	1
Burun sürüntüsü	4	0	4
Yara sürüntüsü	3	0	3
Balgam	1	1	2
Plevral effüzyon	2	0	2
Apse materyali	1	0	1
Kateter sürüntüsü	1	0	1
Toplam	89	13	102

Klebsiella izole edilen muayene maddelerinin hastanın kaçınıcı yatış gününde alındığı tablo 3'de gösterilmiştir. Bu muayene maddeleri yatışın en erken 1. gününde, en geç 66. gününde (ortalama 12. gününde) alınmıştır.

Tablo 3. *Klebsiella* üretilen 65 hastadan muayene maddesinin alınma zamanı.

Yatıştan itibaren geçen süre	Sayı	(%)
0-2 gün	17	(26)
3-5 gün	8	(12)
6-10 gün	14	(22)
10 günden fazla	26	(40)

Klebsiella izole edilen 65 hastanın 48'ine (% 74) önceden antibiyotik uygulandığı, 39'una (% 60) 3. kuşak sefalosporin ve/veya aminoglikozit, 30'una (% 46) birden fazla antibiyotik verildiği saptanmıştır.

Klebsiella suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 4'de gösterilmiştir. Az sayıda suşun denendiği sefoperazon-sulbaktam ve imipenem-silastatine dirençli suşa rastlanmamış, ofloksasin ve siprofloksasine suşlar büyük oranda duyarlı, ampisiline ise suşların tamamı dirençli bulunmuştur.

TARTIŞMA

Klebsiella infeksiyonlarına zemin hazırlayan faktörler arasında yaş, intravenöz/üriner kateter varlığı, yanık, hastanede uzun yatış süresi sayılabilir. Bu açıdan incelendiğinde olgularımızın % 20'si yenidoğan dönemindeydi. Nathoo ve ark. (6) yenidoğan döneminde kaybedilen hastaların postmortem kan kültürlerinde % 43 oranında *Klebsiella* saptamışlardır. 48 saatten uzun yaşayan bebeklerde *Klebsiella* infeksiyonu sık bulunmuştur. *Klebsiella* izole edilen olgularımızın da % 62'si hastanede 5 günden uzun süre yatanlardır. Fotedar ve ark. (3) dirençli *Klebsiella* suşlarının hastanede yayılmasında böceklerin etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Reish ve ark. (8) yoğun bakım ünitesinde *Klebsiella* infeksiyonu saptadıkları tüm olgularda 5 günden uzun süren antibiyotik kullanımını risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmamızda da *Klebsiella* üretilen 65 olgudan 48'inin (% 74) önceden antibiyotik aldığı saptanmıştır.

1980'lerden itibaren geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımı tedavi olanaklarını genişletmekle beraber bunı takibeden yıllarda çok sayıda transfer edilebilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar da saptanmıştır (7). Direnç gelişimini önlemek açısından sefalosporinlerin aminoglikozitlerle birlikte kullanımının yararlı bulunmadığı çalışmalar olmakla beraber bunun gerekliliğini savunanlar da vardır (4). Çalışmamızda *Klebsiella* suşlarının yarıdan çoğunun bazı aminoglikozitlere dirençli olduğu görülmüş, etkinliği en yüksek olan aminoglikozitin amikasin (% 67) olduğu saptanmıştır.

Sefoperazon-sulbaktam kombinasyonu yakın zamanda kullanıma girmesi nedeniyle ancak az sayıda suşumuzda duyarlılığı denenmiş ve direnç saptanmamıştır. Rice ve ark. (9) bu beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonunun sık kullanımı ile buna karşı da direnç görülebileceğini öne sürmüşlerdir.

3.kuşak sefalosporinlere dirençli *Klebsiella* olgularında 4.kuşak sefalosporinler olarak kabul edilen sefepim ve sefpirom güvenle kullanılabilir (10).

Klebsiella suşlarında kinolonlara karşı yüksek düzeyde direnç bildirilmekte ve bu kinolonların aşırı tüketilmesine bağlanmaktadır (1). *K.pneumoniae* suşlarımızda siprofloksasine % 6 oranında direnç saptanırken *K.oxytoca*'da saptanmamıştır. Bunda kinolonların çocuk hasta grubunda fazla kullanılmamasının rolü büyük olmalıdır.

Meyer ve ark. (5) seftazidime dirençli 18 *K.pneumoniae* izolatının hepsinin imipenem duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Geniş spektrumlu beta-laktamazlara en dayanıklı ilaç olan imipenem-silastatine, denediğimiz az sayıda suşta direnç saptanmamıştır; ancak kullanımının yaygınlaşması ile direnç probleminin ortaya çıkması kaçınılmazdır (5).

Sonuç olarak nozokomiyal infeksiyonlara yol açan *Klebsiella*'ların ampirik tedavisi için hastane suşlarının direnç özelliklerinin bilinmesi önemlidir. Çoğul antibiyotik dirençli suşların yayılmaması için antibiyotik kullanımının sınırlandırılması, infeksiyon kontrol ilkelerine sadık kalınması şarttır.

Tablo 4. Klebsiella suşlarının antibiyotiklere duyarlılık deneyleri sonuçları.

Antibiyotik	K.pneumoniae				K.oxytoca				Toplam			
	n*		Dirençli		n*		Dirençli		n*		Dirençli	
	Duyarlı	Orta duyarlı	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	(%) Orta duyarlı	Dirençli	
Ampisilin	68	0	0	68	13	0	0	13	81	0	0	81
Ampisilin -sulbaktam	72	16	8	48	13	3	2	8	85	19	(22)	10
Amoksisilin -klavulanik asit	89	31	12	46	13	5	5	3	102	36	(35)	17
Mezlosilin	69	22	4	43	4	3	0	1	73	25	(34)	4
Sefalotin	89	4	1	84	13	1	0	12	102	5	(5)	1
Sefuroksim	86	23	6	57	13	6	1	6	99	29	(29)	7
Seftriakson	89	27	8	54	13	11	1	1	102	38	(37)	9
Sefotaksim	86	31	7	48	13	11	1	1	99	42	(42)	8
Seflazidim	80	23	3	54	13	11	1	1	93	34	(37)	4
Sefoperazon	83	24	9	50	13	8	0	5	96	32	(33)	9
Sefoperazon -sulbaktam	3	3	0	0	5	5	0	0	8	8	(100)	0
Aztreonam	69	30	3	36	10	5	2	3	79	35	(44)	5
Gentamisin	88	46	13	29	13	5	1	7	101	51	(50)	14
Tobramisin	87	39	18	30	13	5	1	7	100	44	(44)	19
Amikasin	88	59	14	15	5	3	2	0	93	62	(67)	16
Netilmisin	87	34	13	40	13	6	3	4	100	40	(40)	16
Ofloksasin	77	74	1	2	13	13	0	0	90	87	(97)	1
Siprofloksasin	72	68	2	2	13	13	0	0	85	81	(95)	2
İmipenem -silastatin	3	3	0	0	5	5	0	0	8	8	(100)	0
Nitrofurantoin	26	9	7	10	11	1	4	6	37	10	(27)	11

*n= Denenen suş sayısı.

KAYNAKLAR

- 1- Alarcon T, Pita J, Lopez-Brea M, Piddock L J V: High level quinolone resistance amongst clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Spain, *J Antimicrob Chemother* 32: 605 (1993).
- 2- Eisentein B I: Enterobacteriaceae, "Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 1972, Churchill Livingston Inc, New York (1995).
- 3- Fotedar R, Shiriniwas B U, Samantray J C, Nayar E, Verma A: Nosocomial infections: Cockroaches as possible vectors of drug resistant *Klebsiella*, *J Hosp Infect* 18: 155 (1991).
- 4- Gould I M: Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant Gram-negative bacteria, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13 (Suppl 1): 30 (1994).
- 5- Meyer K S, Urban C, Eagan J A, Berger B J, Rahal J J: Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins, *Ann Intern Med* 119: 353 (1993).
- 6- Nathoo K J, Mason P R, Gwanzura L, Kowo H, Mubaiwa L: Severe *Klebsiella* infection as a cause of mortality in neonates in Harare, Zimbabwe: Evidence from postmortem blood cultures, *Pediatr Infect Dis J* 12: 840 (1993).
- 7- Philippon A, Arlet G, Lagrange P H: Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13 (Suppl 1): 17 (1994).
- 8- Reish O, Ashkenazi S, Naor N, Samra Z, Merlob P: An outbreak of multiresistant *Klebsiella* in a neonatal intensive care unit, *J Hosp Infect* 25: 287 (1993).
- 9- Rice L B, Carias L L, Etter L, Shlaes D M: Resistance to cefoperazone-sulbactam in *Klebsiella pneumoniae*: Evidence for enhanced resistance resulting from the coexistence of two different resistance mechanisms, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1061 (1993).
- 10- Toye B W, Scriver S R, Low D E: Canadian survey of antimicrobial resistance in *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp., *J Antimicrob Chemother* 32 (Suppl B):81 (1993).