

Klebsiella spp. İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Değerlendirmesi

Hüseyin Agah Terzi, Engin Karakeçe, İhsan Hakkı Çiftçi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 218 *Klebsiella spp.* izolatının antibiyotik duyarlılıkları araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Tanımlama ve antibiyogram çalışmalarında Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmış, duyarlılık sonuçları CLSI kriterleri esas alınarak belirlenmiştir.

Bulgular: *Klebsiella spp.* suşları sıklıkla idrar (147, %67), kan (32, %15), yara (20, %9) ve trakeal aspirat (13, %6) örneklerinden izole edilmiştir. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) üretimi bütün izolatlarda %33 (71/218) oranında olup, *K. pneumoniae* izolatlarında %35 (67, 193), *K. oxytoca* izolatlarında ise %16 (4/25) oranında saptanmıştır. GSBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilen tek beta laktam antibiyotik olan karbapenem grubuna suşların tümünde %9 oranında direnç saptanmıştır. Bütün suşlar için en etkili antibiyotik amikasin (%99 duyarlı, 216/218) bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız ile *Klebsiella spp.* suşları için ilk bölgesel veriler sunulmakta olup bu verilerin *Klebsiella spp.* enfeksiyonlarında yerel yaklaşımların belirlenmesinde ve antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulmasında yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella*, antibiyotik duyarlılığı, GSBL

THE EVALUATION OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES OF *KLEBSIELLA SPP.* ISOLATES

ABSTRACT

Purpose: In this study, antimicrobial Susceptibility of 218 *Klebsiella spp.* strains isolated from various clinical samples was investigated in our hospital.

Patients and Methods: Vitek 2 (bioMérieux, France) automatised system was used for identification and antibiotic susceptibility tests, and susceptibility results were determined according to the guidelines of CLSI.

Results: *Klebsiella spp.* strains were frequently isolated from urine (147, 67%), blood (32, 15%), wound (20, 9%) and tracheal aspirate (13, 6%) samples. The rates of ESBL production that was detected in all isolated-strain were 33% (71/218), in *K. pneumoniae* is 35% (67,193), in *K. oxytoca* is 16% (4/25). The resistance rate was 9% in all isolates-strains for the only beta-lactam antibiotic, carbapenem group that can be used in the treatment of infections caused by ESBL producing strains. Amikacin (99% sensitive, 216/218) was found to be the most efficient antibiotic for all strains.

Conclusion: Our study represents first regional datas for *Klebsiella spp.* strains that would help to determine a local approach to *Klebsiella spp.* infections and to develop policies for antibiotic use.

Keywords: *Klebsiella*, antibiotic susceptibility, ESBL

Amaç

Klebsiella türleri üst solunum yollarında ve kolonda yaygındır ve kommensal olarak yer almaktadırlar (1). Florada sınırlı sayıda bulunan *Klebsiella* türlerinin kolonizasyonunun hastanede uzun süre kalma, geçirilmiş operasyon yükü, damar içi ve üriner kateter uygulanması ve antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

Gönderilme Tarihi: 29 Nisan 2013 • **Revizyon Tarihi:** 05 Haziran 2013 • **Kabul Tarihi:** 06 Haziran 2013
İletişim: Hüseyin Agah Terzi • **E-Posta:** agah.terzi@yahoo.com

Klebsiella spp.'de GSBL enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençte en önemli mekanizmadır. Bu enzimlerin en sık izole edildiği tür *Klebsiella* türleridir (2). GSBL enzimleri genelde plazmidler üzerinde kodlanmakta ve bu plazmidler aracılığıyla aktarılabilir (3). Aynı plazmid aminoglikozid, trimetoprim, sülfonamid, tetrasiklin, kloramfenikol ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı da direnç genleri taşıyabilmektedir (4). GSBL üreten klinik izolatların çoğunluğunu, hastanede yatan

hastalardan izole edilen *K. pneumoniae* oluşturmaktır (5). Özellikle yoğun bakım hastalarındaki yüksek GSBL oranları ve karbapenem direnci *Klebsiella* spp.'nin etken olduğu enfeksiyonlardaki tedaviyi de güçleştirmekte, mortalite ve morbiditeye neden olmakta, hastanede yatış süresini ve maliyeti arttırmaktadır (6). Günümüzde hem uygun tedavinin verilmesi hem de direnç gelişiminin önlenmesi açısından antibiyotik seçimi önem kazanmıştır. Bölgemizde *Klebsiella* spp. suşları ile meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde yol gösterici olacağını düşündüğümüz çalışmamızda, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 218 *Klebsiella* izolatının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler

Çalışmaya 1 Ocak 2012- 31 Ağustos 2012 tarihleri arasında hastanemiz tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına değişik kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 218 *Klebsiella* suşu dahil edilmiştir. İzole edilen suşların laboratuvar kayıtlarından elde edilen veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı hastadan elde edilen izolatlardan sadece bir tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Örnek tipine göre koyun kanlı agar, Eozin metilen blue (EMB) agar ve çukolata agarın kullanıldığı konvansiyonel kültür çalışmalarını takiben yapılan tanımlama ve antibiyogram çalışmalarında Vitek 2 (Biomérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Bakteri tanımlamasında

Vitek 2 GN (kolorimetrik) kartı, antibiyotik duyarlılık testlerinde ve GSBL tespitinde ise AST-N091 (bioMérieux, Fransa) kartı kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine uygun olarak belirlenmiştir (7). İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 13.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 218 *Klebsiella* suşunun 193'ünün (%89) *Klebsiella pneumoniae*, 25'inin (%11) *Klebsiella oxytoca* olduğu saptanmıştır. İzolatlar sıklık sırasıyla 147'si (%67) idrar, 32'si (%15) kan, 20'si (%9) yara, 13'ü (%6) trakeal aspirat ve 6'sı (%3) diğer klinik örneklerinden izole edilmiştir. Çalışmadaki örneklerin 64'ünün (%29) poliklinik hastalarına, 154'ünün (%71) yatan hastalara ait olduğu belirlenmiştir. En çok suş izole edilen klinik, yoğun bakım üniteleri (%23, 36/154) olmuştur.

Bütün suşlar için in-vitro olarak en etkili antibiyotik amikasin (%99 duyarlı, 216/218) bulunmuştur. Son yıllarda sıkça bildirilen karbapenem direnci ise %9 (20/218) oranında bulunmuştur. Siprofloksasin duyarlılığı *K. pneumoniae* için %30, *K. oxytoca* için ise %96 olarak bulunmuştur. Çalışmada izole edilen suşların antibiyotikler için saptanan duyarlı, orta duyarlı ve dirençli sayı ve oranları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. *Klebsiella* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları[% (n)]

	<i>K.pneumoniae</i> (n:193)			<i>K.oxytoca</i> (n:25)		
	S	I	R	S	I	R
Antibiyotik	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Siprofloksasin	30(57)	-	23(45)	96(24)	-	-
Amoksisilin/Klavulanik Asit	50(97)	15(28)	35(68)	68(17)	8(2)	24(6)
Sefuroksim	54(104)	2(4)	44(85)	64(16)	4(1)	32(8)
Sefazolin	54(105)	1(1)	45(87)	56(14)	12(3)	32(8)
Piperasilin/Tazobaktam	54(104)	5(10)	41(79)	68(17)	-	32(8)
Sefuroksim/Aksetil	56(108)	5(10)	39(75)	72(18)	4(1)	24(6)
Seftriakson	63(122)	-	36.8(71)	84(21)	-	16(4)
Trimetoprim/Sulfametaksazol	64(124)	-	36(69)	92(23)	-	8(2)
Seftazidim	64(124)	1(1)	35(68)	88(22)	-	12(3)
Sefepim	73(141)	11(22)	16(30)	96(24)	-	4(1)
Gentamisin	84(163)	1(2)	15(28)	96(24)	4(1)	-
İmipenem	84(162)	6(12)	10(19)	96(24)	-	4(1)
Meropenem	88(170)	2(4)	10(19)	96(24)	-	4(1)
Amikasin	99(191)	-	1(2)	25(100)	-	-

S: duyarlı; I: orta duyarlı; R: dirençli

Tablo 2. GSBL pozitif ve negatif *Klebsiella* spp.izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları[n(%)]

Antibiyotikler	GSBL pozitif (n:71)		GSBL negatif (n:147)	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Seftriakson	-	71(100)	143(97)	4(3)
Sefuroksim	-	71(100)	120(82)	22(15)
Sefuroksim/Aksetil	1(1)	68(96)	125(85)	13(9)
Sefazolin	1(1)	69(98)	118(80)	26(18)
Seftazidim	5(7)	66(93)	141(96)	5(3)
Siprofloksasin	5(7)	32(45)	76(52)	14(10)
Amoksisilin/Klavulanik Asit	7(10)	41(58)	107(73)	33(22)
Piperasilin/Tazobaktam	13(18)	51(72)	108(74)	36(24)
Sefepim	22(31)	28(39)	143(97)	3(2)
Gentamisin	45(64)	25(35)	135(92)	6(4)
İmipenem	51(72)	14(20)	45(64)	25(35)
Meropenem	54(76)	15(21)	140(95)	5(4)
Sefoksitin	55(78)	11(15)	141(96)	5(3)
Trimetoprim/Sulfametaksazol	57(80)	14(20)	133(90)	14(10)

GSBL üretimi *K. pneumoniae* izolatlarının 67'sinde (%35), *K.oxytoca* izolatlarının 4'ünde (%16) olmak üzere bütün izolatların 71'inde (%33) saptanmıştır. GSBL üretimi saptanan suşların kullanılan antibiyotikler için duyarlı ve dirençli sayı ve oranları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Klebsiella türleri nazofarinks ve barsakta bulunabilen, az rastlanan bir patojendir fakat ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır (1). İnsanlardan en sık izole edilen türler olan *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*, üriner sistem, safra kesesi, cerrahi alan enfeksiyonu, bakteriyemi, pnömoni, çeşitli organ apseleri gibi enfeksiyonlarda etken olarak saptanan bakterilerdir (8).

2009-2010 yılları arasında *K.pneumoniae*'yı da içeren idrar yolu enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerin araştırıldığı SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend) çalışması verilerine göre en etkili antibiyotikler sırasıyla amikasin (%91.7), ertapenem (%86.9), imipenem (%86.6) ve piperasilin-tazobaktam (%84.9) bulunmuştur (9). Yakın zaman önce yapılan SENTRY antimikrobiyal sürveyans çalışmasında ise amikasin, imipenem ve piperasilin-tazobaktam duyarlılıkları sırasıyla %93, %96 ve %70 bulunmuştur (10). Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda ise *K. pneumoniae* için en etkili antibiyotik olarak imipenem gösterilmektedir (11,12). Çalışmamızda elde edilen verilere göre *Klebsiella* spp. için en etkili antibiyotik

%99 oranıyla amikasin bulunmuştur. Suşların tümündeki karbapenem direnci ise %9 oranında bulunmuştur.

Yakın zaman önce yapılan SMART çalışmasına göre *Klebsiella* türlerinin üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılıkları oranları %50.3 ila %74.2 arasında değişmektedir (9). Çalışmamızda da sefazoline (%55 duyarlı), sefuroksime (%55 duyarlı), seftriaksona (%66 duyarlı), seftazidime (%67 duyarlı) duyarlılığın düşük olduğu saptanmıştır. Direnç oranlarındaki yükseklik beta-laktam grubu ilaçların yoğun kullanımı sonrası seçilen dirençli klonların sayısındaki artışı gözler önüne sermektedir.

Kinolonlar, GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonları da içeren çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı gibi karbapenemlerin kullanılamayacağı bazı durumlarda da tercih edilebilmektedirler (13). 2009 yılı EARSS (The European Antimicrobial Resistance Surveillance System) verilerine bakıldığında *K. pneumoniae* izolatlarında florokinolon direncinin %55 olarak belirlendiği görülmektedir (14). SMART çalışması verilerine göre siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları ise sırasıyla %51.4 ve %54.4 bulunmuştur (9). Çalışmamızda izolatların tümü değerlendirildiğinde siprofloksasine direnç oranları *K. pneumoniae* için %23 iken *K. oxytoca*'da direnç saptanmamıştır.

EARSS verilerine göre ülkemizde 2009 yılı itibarıyla *K. pneumoniae* izolatlarındaki GSBL oranları %58.9 olarak

bildirilmektedir (14). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışma olan MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2007 verilerine göre ise *K. pneumoniae* suşlarının %40.5'i GSBL pozitif bulunmuştur (15). Ülkemizdeki yapılan bölgesel çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. *K. pneumoniae* suşlarındaki GSBL oranları yapılan çalışmalarda %24 (16) ile %77 (17) arasında bildirilmiştir. *K. oxytoca* suşlarındaki GSBL oranları Kaçmaz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada %64 bulunurken bir başka çalışmada ise %4 olarak bildirilmiştir (17,18). Bizim çalışmamızdaki GSBL oranları ise *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* izolatları için sırasıyla %35 ve %16 olarak belirlenmiştir. Oranlar arasındaki farklılıkların sebebi olarak antibiyotik profilindeki bölgesel farklılıklar düşünülebileceği gibi çalışılan örnek sayıları arasındaki farkı da unutmamak gerekir.

Kaynaklar

1. Erdem B. Enterobacteriaceae. Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitapevi. 1999, s:472-514.
2. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8(4):557-84.
3. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid determined AmpC-type β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(1):1-11.
4. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B. Susceptibilities of ESBL-producing Enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillin tazobactam with and without clavulanic acid. Chemotherapy 2007;53(3):185-9.
5. Balıkcı E, Keskin C. Çeşitli nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimlerinin sıklığının moleküler yöntemlerle araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41(2):79-85.
6. Carter MW, Oakton KJ, Warner M, Livermore D. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella* with the Oxoid combination disk method. J Clin Microb 2000;38(11):4228-32.
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA. 2011.
8. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998;11(4):589-603.
9. Lu PL, Liu YC, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Int J Antimicrob Agents 2012;40(1):37-43.

Sonuç olarak GSBL sıklığının yüksek bulunduğu çalışmamızda GSBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilen tek beta-laktam antibiyotik olan karbapenem grubuna duyarlılık yüksek bulunmuştur. Ek olarak amikasin de duyarlılık oranları yüksektir. Sefalosporinlere karşı ise direnç gelişiminde artış olduğu tesbit edilmiştir.

Günümüzde dirençli suşların tedavisinde kullanabileceğimiz antibiyotiklerin sayısı giderek azalmaktadır. Bütün bu veriler antibiyotik duyarlılık profillerindeki bölgesel değişimlerin izlenmesinin, direnç durumundaki değişimlerin ortaya konmasının ve uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu çerçevede çalışma ile *Klebsiella* suşları için ilk bölgesel veriler sunulmakta olup sonraki çalışmalara ışık tutacağı inancındayız.

10. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). J Antimicrob Chemother 2011;66(9):2070–4.
11. Kayman T, Ayangil D. Kayseri eğitim ve araştırma hastanesinde izole edilen Enterobacteriaceae izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg 2007;21(4):203-7.
12. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamese M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Ankem Derg 2010;24(2):86-91.
13. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control 2006;34(5 Suppl 1):20-8.
14. <http://www.rivm.nl/earss/database>
15. Eraksoy H, Basustaoğlu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother 2007;19(6):650-57.
16. Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. Ankem Derg 2008;22(4):175-82.
17. Kaçmaz B, Özenç Çakır F, Aksoy A. Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz saptanması. Ankem Derg 2005;19(3):125-9.
18. Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. Ankem Derg 2005;19(2):84-7.