

1999 ve 2001 Yıllarında İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranlarının Karşılaştırılması

Hüseyin Güdücüoğlu*, Hamza Bozkurt*, M.Güzel Kurtoğlu**, Görkem Yaman*, Şafak Andiç*, Mustafa Berktaş*

Özet:

Amaç: Çalışmada, 1999 ve 2001 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının örneklerle ve kliniklere göre dağılımı ile antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Metot:** Bu yıllarda laboratuvarımıza gelen klinik örneklerden *K. pneumoniae* suşlarının izolasyonunda klasik kültür yöntemleri kullanılmış, izole edilen suşların identifikasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıklarının tanımlanmasında ise Sceptor (Becton Dickinson-USA) panelleri kullanılmıştır. **Bulgular:** Çalışma sonucunda laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden 1999 yılında 210, 2001 yılında ise 247 *K. pneumoniae* suşu izole edilmiştir. Antibiyotiklere direnç durumları irdelendiğinde; *K. pneumoniae* suşlarının aztreonam ($p<0,001$), sefotaksim ($p<0,01$) ve trimetoprim-sulfametaksazole ($p<0,05$), istatistiksel olarak anlamlı oranlarda direnç artışı gösterdikleri, buna karşın amikasin ($p<0,01$) ve tikarsiline ($p<0,05$) karşı ise yine istatistiksel olarak anlamlı oranda duyarlılık artışı gösterdikleri saptanmıştır. **Sonuç:** Bazı antibiyotiklerin direnç oranlarında yıllara göre meydana gelen istatistiksel olarak anlamlı bu değişikliğin, bu mikroorganizma ile oluşan infeksiyonların tedavisinde rastgele antibiyotik kullanımının bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, direnç.

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*), idrar yolu infeksiyonlarında ikinci sıklıkta etken olarak karşımıza çıkan, ayrıca başta lobar pnömoni olmak üzere bir çok infeksiyon ile de ilişkili olan bir bakteridir. *K. pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde çoğunlukla sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotikler tercih edilmektedir. *K. pneumoniae* bir çok ilaca direnç kazanabilen bir bakteri olup genellikle ampisilin ve karbenisiline doğal dirençlidir (1).

Klebsiella cinsi bakteri infeksiyonlarının tedavisinde, son yıllarda geliştirilen pek çok antibiyotiğin yaygın olarak kullanılması sonucunda bu bakterilerde antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştiği gözlenmektedir (2).

Klebsiella suşları primer olarak üredikleri kültürlerde mukoid ve büyük koloniler yaparlar. Mac Conkey agarda, koloniler tipik olarak büyük, mukoid ve kırmızı olarak görülmektedir. Bu kırmızı pigment genellikle agarın içine difüze olan laktozdan asit üretiminin sonucudur (3).

Bu yayın; 18. Ankem Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresinde (25-29 Mayıs 2003 Atlantis Hotel, Belek-Antalya) poster olarak sunulmuştur. Ankem Derg 17 (No.2): (2003) Poster No:21.

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

**Yüksek İhtisas Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Van.

Yazışma Adresi: Yrd Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Maraş Caddesi 65100 / Van

Uygulanan yanlış antibiyotik politikaları sonucunda bir çok mikroorganizmanın çeşitli antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç oranlarında artışlar saptanmış ve bu nedenle daha önceden bu mikroorganizmalara karşı etkili olan antibiyotiklerin yıllar sonra duyarlılıklarını yitirdikleri ve etkisiz hale geldikleri görülmüştür. Çalışmada, 1999 ve 2001 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları başta olmak üzere izole edildikleri klinik örnekler ve servisler açısından karşılaştırılması, bu yolla bölgemizde *Klebsiella* suşları ile gelişen infeksiyonlardaki tedavi rejiminin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

1999 ve 2001 yıllarında laboratuvarımıza gelen klinik örneklerle klasik kültür yöntemleri uygulanarak izole edilen süpheli *K. pneumoniae* suşları, önce çeşitli morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine (koloni morfolojisi, mikroskopik inceleme, hareket, oksidaz, katalaz, indol, metil red, Voges-Proskauer, sitrat, ornitin, üç şekerli demirli jeloz, lizin demir agar) bakılarak tanımlanmış ve bu suşlar çalışmanın materyalini oluşturmuştur.

K. pneumoniae suşlarının kesin identifikasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıklarının tanımlanmasında ise Sceptor (Becton Dickinson-USA) panelleri kullanılmıştır. Çalışmada önce izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının kliniklere ve gönderilen

Tablo I: 1999 ve 2001 yıllarında *K. pneumoniae* izole edilen örneklerin dağılımı

1999			2001		
Örnek	Sayı	%	Örnek	Sayı	%
İdrar	184	87.6	İdrar	191	77.3
Boğaz sürüntüsü	8	3.8	Yara sürüntüsü	15	6.0
Kan	5	2.4	Kan	10	4.1
Göbek sürüntüsü	5	2.4	Cerrahi materyal	10	4.1
Yara sürüntüsü	3	1.4	Trakeostomi sürüntüsü	10	4.1
Balgam	2	1.0	Vajen sürüntüsü	4	1.6
BOS	2	1.0	Plevral efüzyon	3	1.2
Vajen sürüntüsü	1	0.4	Balgam	3	1.2
			BOS	1	0.4
Toplam	210	100	Toplam	247	100

Tablo II: 1999 ve 2001 yıllarında *K. pneumoniae* izole edilen örneklerin gönderildiği kliniklere göre dağılımı

1999			2001		
Klinik	Sayı	%	Klinik	Sayı	%
Pediatri	141	67.1	Pediatri	165	66.8
Kadın Doğum	18	8.6	Kadın Doğum	19	7.7
İç Hastalıkları	11	5.3	Üroloji	13	5.3
İnfeksiyon	10	4.8	Genel Cerrahi	11	4.5
Acil Servis	9	4.3	Acil Servis	11	4.5
Göğüs	3	1.4	İç Hastalıkları	8	3.2
Genel Cerrahi	3	1.4	Ortopedi	5	2.0
Nöroloji	3	1.4	Fizik tedavi	2	0.8
Diğer	12	5.7	Diğer	13	5.2
Toplam	210	100	Toplam	247	100

örneklerimize göre dağılımı, daha sonra iki yıl içerisindeki direnç oranları çıkarılmıştır. İstatistiksel analiz amacıyla elde edilen verilere Pearson Chi-Square testi yapılmış ve "p" değerleri hesaplanmıştır. Buna göre bazı antibiyotiklere karşı gelişen direncin yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular

Yukarıda belirtilen yöntemle yapılan çalışma sonucunda laboratuvarımızda 1999 yılında 210, 2001 yılında ise 247 *K. pneumoniae* suşu izole edilmiştir. *K. pneumoniae* izole edilen örnekler arasında ilk iki sırayı, 1999 yılında idrar ve boğaz sürüntü örnekleri, 2001 yılında ise idrar ve yara sürüntü örnekleri almıştır. *K. pneumoniae* izole edilen örneklerin gönderildiği kliniklerin dağılımına bakıldığında ise her iki yılda da ilk iki sırayı Pediatri ve Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniklerinin aldığı saptanmıştır. Bu iki yılda *K. pneumoniae* izole edilen

örneklerin dağılımı Tablo 1'de, kliniklerin dağılımı ise Tablo 2'de verilmiştir.

1999 ve 2001 yıllarında izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Tablo 3'de verilmiştir. Elde edilen verilere istatistiksel analiz yapılarak antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarının yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, bazı antibiyotiklerin 1999 ve 2001 yılları arasındaki direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiş olup bu antibiyotikler; aztreonam ($p<0,001$), sefotaksim ($p<0,01$) ve trimetoprim-sulfametaksazol ($p<0,05$)'dür. Diğer antibiyotiklerin direnç oranlarında ise yıllara göre anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. İlginç olarak amikasin ($p<0,01$) ve tikarsiline ($p<0,05$) karşı elde edilen direnç oranlarının 2001 yılında, 1999 yılına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü

Tablo III: *K. pneumoniae* suşlarının 1999 ve 2001 yıllarındaki direnç oranları

	1999		2001	
	n	Dirençli suş sayısı (%)	n	Dirençli suş sayısı (%)
Antibiyotik				
Amikasin*	106	28 (26,4)	203	27 (13,3)
Aztreonam*	152	54 (35,5)	93	59 (63,4)
Sefazolin	175	91 (52,0)	163	100 (61,4)
Sefoperazon	147	76 (51,7)	112	67 (59,8)
Sefotaksim*	210	52 (24,8)	198	73 (36,9)
Sefotetatan	117	10 (8,6)	66	11 (16,7)
Seftazidim	149	47 (31,5)	121	48 (39,7)
Seftriakson	212	67 (31,6)	211	75 (35,6)
Sefuroksim	174	73 (42,0)	161	82 (50,9)
Siprofloksasin	205	11 (5,4)	191	15 (7,9)
Gentamisin	209	62 (29,7)	230	60 (26,1)
İmipenem	150	7 (4,7)	149	5 (3,4)
Piperasilin	151	117 (77,5)	74	65 (87,8)
Tetrasiklin	202	70 (34,7)	195	77 (39,5)
Tikarsilin*	204	195 (95,6)	77	67 (87,0)
Tobramisin	149	46 (30,9)	122	49 (40,2)
Trimetoprim-sulfametoksazol*	203	89 (43,8)	170	92 (54,1)
Sulfizoksazol	56	49 (87,5)	98	90 (91,8)

n: Test edilen suş sayısı * istatistiksel olarak anlamlı farklılık

gözlenmiş, sulfizoksazole karşı saptanan direncin her iki yılda da çok yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tartışma

Klebsiella pneumoniae, hastane infeksiyonlarının önemli etkenlerinden biridir. Genişlemiş spektrumlu beta- laktamaz (GSBL) oluşturan *K. pneumoniae* suşları epidemilere neden olabilmektedir. Bugüne değin GSBL'lar, en sıklıkla *K. pneumoniae* suşlarında saptanmıştır (4).

K. pneumoniae, sağlıklı insanların orofarinksinde %1-6 oranında bulunduğu halde, hastanede yatan hastalarda bu oran %20'ye çıkmaktadır. *Klebsiella*'lar nozokomiyal bakteriyel infeksiyonların %8'inden sorumludur. 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 hazırlarlar. Palanduz ve ark.(5)'nin yaptıkları bir çalışmada, muayene maddesi olarak en sık kan, idrar, beyin omurilik sıvısı ve boğaz sürüntüsü gözlenmiş olup bu çalışmaya göre duyarlı/orta duyarlı/dirençli suş sayıları; ampisilin için 0,0,68, ampisilin-sulbaktam için 16,8,48, amoksisilin-klavulanat için 31,12,46, sefuroksim için 23,6,57, seftriakson için 27,8,54, sefotaksim için 31,7,48,

seftazidim için 23,3,54, sefoperazon için 24,9,50, aztreonam için 30,3,36, gentamisin için 46,13,29, tobramisin için 39,18,30, amikasin için 59,14,15 ve siprofloksasin için 68,2,2 olarak verilmiştir. Çalışmada antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilirken dirençli, orta duyarlı ve duyarlı olarak değerlendirilmiş olup, orta duyarlıların da duyarlı sınıfı içine alınması durumunda bizim yaptığımız çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Erdeniz ve ark.(6)'ı, yaptıkları bir çalışmada *K. pneumoniae*'ye ait duyarlılık yüzdelerini piperasiline %22, seftazidime %39, seftriaksona %55, gentamisine %56, sefotaksime %58, siprofloksasine %86, ofloksasine %92 ve imipeneme %97 olarak bulmuşlardır. Bizim 1999-2001 yıllarında yapılan antibiyotik duyarlılık sonuçlarımız; piperasilinde %22-12, seftazidimde %68-60, seftriaksonda %68-64, gentamisinde %70-73, sefotaksiminde %75-31, siprofloksasinde %94-92, imipenemde %95-96 olarak bulunmuştur. Onların yapmış oldukları çalışmada seftazidim dışındaki duyarlılık sonuçları bizim sonuçlarımızdan daha düşük olmasına rağmen uyumludur. Seftazidimde duyarlılık sonucu onların çalışmalarında belirgin olarak düşüktür. Tolun ve ark.(7)'ı, yatan ve ayaktan tedavi edilen hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıklarını

araştırmışlar ve ayaktan tedavi edilen ve yatan hastalar için *K.pneumoniae* suşlarının direnç oranları; ampisiline karşı 84/97, ampisilin-sulbaktama karşı 36/64.7, sefuroksime karşı 8.6/36.7, seftriaksona karşı 14/23.5, sefaperazon-sulbaktama karşı 3.3/7.3, imipeneme karşı 0/0, meropeneme karşı 0/0, gentamisine karşı 9.3/32.3, netilmisine karşı 3.3/33.8, tobramisine karşı 8/33.8, amikasinine karşı 0.6/22.0, ko-trimoksazole karşı 22/36.7, siprofloksasine karşı 8/26.4 olarak bulunmuş olup alınan sonuçlar çalışmamızda alınan sonuçlar ile uyum göstermektedir.

Sonuç olarak, hastanemizde izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı yıllara göre duyarlılıklarını incelediğimiz bu çalışmada, bazı antibiyotiklerde duyarlılığın istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını, buna karşılık amikasin ve tikarsiline karşı duyarlılık oranlarında artış olduğunu görmekteyiz. Bununla birlikte bazı antibiyotiklerin direnç oranlarında yıllara göre artışın, bu mikroorganizmanın tedavisinde çeşitli antibiyotiklerin gelişigüzel kullanılmasına bağlı olduğu ve bazı antibiyotiklerin duyarlılıklarında meydana gelen artışın ise bu antibiyotiklerin kliniklerde çok fazla kullanılmamasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Hastane klinik ve polikliniklerinde gelişigüzel antibiyotik kullanımının önüne geçilmesinin, mikroorganizmalara karşı gelecekte direncin önlenmesi açısından önemi bu çalışma ile bir kez daha vurgulanmıştır.

The Comparison of Antibiotic Resistance Rates of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated in the Years of 1999 and 2001

Abstract:

Objective: The aim of this study was to compare the antibiotic resistance rates and clinical and sample distribution of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from various clinical samples in the years of 1999 and 2001. **Method:** The clinical samples obtained in these years were isolated using conventional methods and *K.pneumoniae* strains were identified and antibiotic susceptibilities were detected using Sceptor (Becton Dickinson-USA) panels. **Results:** As a result of this study, from the clinical samples sent to our laboratory, a total of 210 *K. pneumoniae* strains in 1999 and 247 strains in

2001 were isolated. As a result of the resistance patterns, the isolated *K.pneumoniae* strains were found to be statistically more resistant to aztreonam ($p<0,001$), cefotaxime ($p<0,01$), and trimethoprim sulfamethoxazole ($p<0,05$); however statistically more susceptible to amikacin ($p<0,01$) and ticarcillin ($p<0,05$). **Conclusion:** The statistically significant differences in various antibiotic susceptibilities among these years were determined to be caused by the resistance development by haphazard use of various antibiotics for the treatment of this microorganism. **Key words:** *Klebsiella pneumoniae*, resistance.

Kaynaklar

1. Eisenstein BI. Enterobacteriaceae, In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol 2 (Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), New York, Churchill-Livingstone Inc 1964-1980, 1995.
2. Tuncer İ, Baysal B, Erboyacı A. Değişik klinik örneklerden üretilen *Klebsiella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 3: 574-577, 1989.
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: The *Enterobacteriaceae*. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th Ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1997, p:207.
4. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaz İ, Mamikoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 13: 515-520, 1999.
5. Palanduz A, Yalçın I, Öneş Ü, Salman N, Güler N ve ark. Son beş yılda çocuk kliniği infeksiyon servisinde yatan hastalarda saptanan *Klebsiella* suşlarının antibiyotikler duyarlılıkları. *Ankem Derg* 10: 56-61, 1996.
6. Erdeniz H, Derbentli Ş. Klinik örneklerden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, Ürgüp-Neveşehir, 19-25 Haziran 1994. *Ankem Derg* 8:106, 1994.
7. Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Anđ-Küçükler M. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 32: 69-74, 2002.