

Editöre Mektuplar

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Klebsiella* suşlarının sıklığı

Frequency of extended spectrum beta lactamase producing Klebsiella strains

Gülay Yetkin¹, Ahmet Çalışkan¹, Metehan Özen²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri
Anabilim Dalı, Malatya

İletişim / Correspondence: Ahmet Çalışkan Adres / Address: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Malatya
Gsm: 05334163960 E-mail: ahmetsuna@msn.com

Beta-laktam antibiyotiklere karşı Gram negatiflerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır(1). Bakteriler bu grup antibiyotiklere en sık beta laktamaz enzimlerini üreterek direnç geliştirirler. Genelde ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hastanelerde beta laktamaz üreten türler hızla yayılma eğilimindedir(2).Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL)

E. coli ve *Klebsiella* suşlarında sıklıkla tesbit edilmektedir(3). Bu enzimler kromozomal veya plazmid kökenli olabilirler ve kolaylıkla yayılabilirler(4). Gram negatif bakterilerde pek çok GSBL tipi tanımlanmıştır. Mevcut enzimlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır(5,6,7,8,9). GSBL üreten bakteriler rutin duyarlılık deneylerinde sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam direnç görülmesi ile belirlenebilir.. GSBL üreten suşların duyarlı görünseler bile tüm geniş spektrumlu penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktamlara dirençli rapor edilmesi gerektiği konusunda pek çok yayın mevcuttur (10,11,12).

Bu çalışmada 11 aylık period boyunca incelenen tüm klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* suşlarında GSBL üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık özellikleri araştırılmıştır. 151'i (%62.39) idrar kültürlerinden, 32'si (%22.53) kan kültürlerinden, 20'si (%8.26) yara kültürlerinden, 16 (%6.61)'si

trakeal aspirasyon kültürlerinden, 7'si (%2.89) aspirasyon kültürlerinden, 4'ü (1.65) vajen -serviks sürüntü kültürlerinden, 3'ü (%1.23) katater ucu kültürlerinden, 3'ü (%1.23) apse kültürlerinden, 2'si bronkoalveoler lavaj kültürlerinden, 2'si burun sürüntü kültüründen, 2'si plevral mayi kültüründen olmak üzere 242 suş incelenmiştir. Üreyen *Klebsiella*'ların tanımlanması ve antibiyotiklere duyarlılıkları ve GSBL tanımlamaları Phoneix 100 BD sisteminde yapılmıştır. Sonuçlar NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standarts) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Klebsiella suşlarının 195'i (%80.57) *Klebsiella pneumoniae*, 43'ü (%17.76) *Klebsiella oxytoca*, 3'ü (%1.65) *Klebsiella ozaenae*, 1'i *Klebsiella rhinoscleromatis* olarak tanımlanmıştır.

Klebsiella pneumoniae suşlarının 76' sında (%38.979, *Klebsiella oxytoca* suşlarının 17' sinde (%39.53) ve *Klebsiella ozaenae* suşlarının üçünde (%100) GSBL pozitifliği saptanmıştır. GSBL pozitif ve GSBL negatif olan *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları Tablo1'de özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda ülke ve bölgelere göre GSBL üreten bakterilerin oranının %1-74 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ho ve ark.(13) *E. coli* suşlarının %11' inde, *Klebsiella* suşlarının ise %13'ün-

Tablo 1. *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları

	GSBL(-) n=119 %	GSBL(+) n=76 %	GSBL(-) n=26 %	GSBL(+) n=17 %
Amikacin	0	0	0	0
Amoxicillin	100	100	100	100
Amoxicillin/ Clavulanate	19	100	37	100
Ampicillin	100	100	100	100
Ampicillin/ Sulbactam	22	100	40	100
Aztreonam	0	100	16	100
Cefepime	0	100	8	100
Cefotaxime	0	100	16	100
Cefoxitin	0	6	8	11
Ceftazidime	0	100	0	100
Ceftriaxone	0	100	25	100
Cefuroxime sodium	0	100	25	100
Cephalotin	22	100	55	100
Ciprofloxacin	7	6	4	0
Doxycycline	0	0	0	0
Gentamicin	4	60	4	5
Imipenem	0	0	0	0
Meropenem	0	0	0	0
Mezlocillin	44	100	38	100
Nitrofurantoin	28	38	0	20
Piperacillin	42	100	25	100
Piperacillin/ Tazobactam	22	65	20	94
Tetracycline	20	25	8	11
Ticarcillin	100	100	100	100
Tobramycin	3	60	5	7
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	19	68	4	0

de GSBL saptamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gülay ve ark.(14) *E.coli* için %17, *Klebsiella* spp için %45, İpek ve ark.(15) *E.coli* için GSBL varlığını %20, *Klebsiella* spp için %44 olarak bulmuşlardır. Meral ve ark.(16) GSBL oranlarını *K.pneumoniae*'de %48, *K.oxytoca*'da %40 ve *E.coli*'de %14 olarak bulunmuştur. Genel GSBL pozitiflik oranı % 28 olarak saptanmıştır. Biz çalışmamızda, GSBL pozitiflik oranı *Klebsiella pneumoniae*'de 76(%38.97), *Klebsiella oxytoca*'da %39 olarak saptanmış ; her üç *Klebsiella ozaenae* suşunun da GSBL pozitif olduğu görülmüştür.

β-laktamaz inhibitörü olan tazobaktam, sulbaktam ve klavulanik asitin her üçü de stafilokokların β-laktamazına karşı etkili olmakla birlikte Gram-negatiflerin kromozomal enzimlerine(GSBL) etkinlikleri değişkendir(17). Bazı geniş spektrumlu enzimler her üçüne de dirençlidir. Çalışmamızda, GSBL pozitif *Klebsiella pneumoniae* suşlarında ampisilin/klavulonat direnci %100, ampisilin/sulbaktam direnci %100, piperasilin/tazobaktam direnci %22 bulunmuştur. GSBL pozitif *Klebsiella oxytoca* suşlarında ise ampisilin/klavulonat direnci %100, ampisilin/sulbaktam direnci %100, piperasilin/tazobaktam direnci %94 olarak saptanmıştır.

Dördüncü kuşak sefalosporin olarak sınıflandırılan ve geniş spektrumlu olan sefepim, penisilin bağlayan proteinlere yüksek afinitesinden dolayı Gram-negatif bakterilerin dış membranındaki porin kanallarından hızla bakteriye penetre olabilmektedir(18). Ama çalışmamızda GSBL pozitif *Klebsiella* suşlarında sefepime direnç oranı %100 olarak belirlenmiştir.

Plazmidle taşınan GSBL'lerin çoğu imipenem ve sefoksitini hirolize edemez(19). Çalışmamızda GSBL üreten suşlarda sefoksitin duyarlılığı %52.9 olarak tesbit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada sefoksitin duyarlılığı %67 olarak bulunmuştur(20).

GSBL'ler üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin çoğunu inaktive etmekle birlikte karbapenemler genellikle dirençlidir(9). Köksal ve ark. (21) yaptıkları çalışmada; *Klebsiella* suşlarında imipenem direncini %6 oranında bulmuşlar, buna karşılık *E.coli* suşlarında direnç saptayamamışlar, yine aynı çalışmada siprofloksasin direncini %18 olarak bulmuşlardır. Ancak daha önceki çalışmamızda kan kültüründe üreyen tüm GSBL pozitif *E.coli* suşları siprofloksasine dirençli bulunmuştur; GSBL negatif *E.coli* suşlarında ise duyarlılık oranı % 92.11 olarak saptanmış, imipeneme direnç saptanmamıştır (22). Bu çalışmamızda *Klebsiella pneumoniae*'de ve *Klebsiella oxytoca*'da imipeneme ve meropeneme direnç saptanmamıştır. GSBL

pozitif *Klebsiella pneumoniae* suşlarında sefoksitin direnci %6 olarak bulunmuştur, GSBL negatif *Klebsiella pneumoniae* suşlarında ise sefoksitin direncine rastlanmamıştır. GSBL pozitif *Klebsiella oxytoca* suşlarında sefoksitin direnci %11 olarak belirlenmiştir. *Klebsiella oxytoca* suşlarında GSBL pozitiflik ve antibiyotiklere direnç oranı, *Klebsiella pneumoniae*'ye oranla daha yüksek saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H. Hastane Enfeksiyonları., Vol.1, Samsun : Simad yayınları, 2002: 191-199.
2. Weinstein RA, Hayden MK. Mulyiply drug-resistant pathogens; epidemiology and control. In: Bennett JV Brachman PS, eds. Hospital Infections. 4. baskı . Philalphia, Lippincott-Raven, 1998; 215
3. Murray P, Baron E., Pfaller M, Jorgensen J, Tenen R. Manual of Clinical Microbiology. 7.baskı. Washington, DC. 2005: 1569
4. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33:1131-1136.
5. George JA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 164-169
6. Jacoby GA, Carreras I. Activities of β -lactam antibiotics against *E.coli* strains producing extended spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:858-862
7. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:1697-1704.
8. Collatz E, Labia R, Gutmann L. Molecular evolution of ubiquitous β -lactamases towards extended spectrum enzymes active against newer β -lactam antibiotics. Molec Microbiol 1990; 4: 1615-1620.
9. Medeiros AA. Evalution and dissemination of β -lactamases accelerated by generation of β -lactam antibiotics.Clin. Infect. Dis.(Suppl 1), 1997; 24: 19-45
10. Gold, H. S., and R. C. Moellering, Jr. Antimicrobial-drug resistance. N. Engl. J. Med 1996; 355; 1445-1453.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 4th ed., Approved Standard M7-A4 Wayne, Pa.1997.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 4th ed., Approved Standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 2003.
13. Ho PI, Tsang DN, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended spectrum beta-lactamases and their prevalence among *E.coli* and *Klebsiella* species in Hong Kong . APMIS 2000; 108: 237-40
14. Gülay Z, Yüce A, Yuluğ N. *Klebsiella Pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında değişik beta-laktamaz inhibitörleri kullanılarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması. ANKEM Derg 1998; 12:469
15. Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H. Escherichia, *Klebsiella*, ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. ANKEM Derg 2004; 18: 9-11.
16. Büllüç M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranları: 2000-2002. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 31-34
17. Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ. Comparative activities of clavulonic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 767-72.
18. Karchmer AW. Cephalosporins.In: MandellGL, Bennett JE, Dolin R,eds. Mandell, Douglas and, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.5.baskı. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 287.
19. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnostic Microbiology;5.baskı. Lippincott Philadelphia: 1997; 800
20. Akyıldız R, Özsoy M, Altunay H, Koçak N, Çavuşlu Ş,Yenen O. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu β -laktamaz sıklığı ve β -laktam antibiyotik direncinin araştırılması. Klimik Derg 1998; 11; 53-58
21. Köksal F, Samastı M. Kan kültürlerinden İzole edilen Enterik Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Durumu. Klimik Dergisi 2002; 15: 25-28.
22. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen Escherichia coli'lerin antibiyotik duyarlılıkları,GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg (baskıda)