

# ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN KLEBSIELLA PNEUMONIAE SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI

## ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY AND FREQUENCY OF EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE STRAINS ISOLATED FROM URINARY TRACT INFECTIONS

Banu KAŞKATEPE, Sulhiye YILDIZ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

İletişim / Correspondence:

Banu KAŞKATEPE

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tandoğan, 06100, Ankara

Tel: 0312 203 31 88

E-mail: banu\_kaskatepe@yahoo.com

### ÖZET

Üriner sistem infeksiyonları toplumdan ya da hastaneden kazanılan infeksiyonlar içerisinde ilk sırada yer alan ve en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardandır. ÜSİ' ye yol açan mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu gram negatif bakteriler oluşturmakta ve etkenler arasında *Klebsiella pneumoniae* ikinci sırada yer almaktadır. Bu çalışmada Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne üriner sistem infeksiyonu şikayeti ile başvuran hastaların Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ekim 2006 ve Mart 2007 tarihleri arasında gelen idrar örneklerinden izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 88 adet *K.pneumoniae* suşu izole edilmiş ve İdentifikasyon için klasik bakteriyolojik yöntemler kullanılmıştır. Çeşitli antibiyotiklere direnç durumları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerileri dikkate alınarak "Kirby Bauer" disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş ve duyarlılık sonuçları NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiştir. *K.pneumoniae*' nin en duyarlı olduğu antibiyotik Amikacin olarak tespit edilmiştir (%89). Buna karşılık en yüksek direnç oranları Ampicilin- sulbactam (%54) ve trimethoprim-sulphamethoxazole (%42)' e karşı saptanmıştır. Ciprofloxacin'e (%37) karşı artan direnç oranı dikkat çekicidir. 88 adet suşun 22 'si(%25) Cefotaxime' e, 23' ü(%26) Ceftriaxone' e ve 30' u (%34) Cefuroxime' e karşı dirençli bulunmuştur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretme özellikleri çift disk sinerji yöntemi kullanılarak belirlenmiş ve 88 adet *K.pneumoniae* suşunun 18 adedi (%20) GSBL oluşturmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Antibiyotik direnci, GSBL, *Klebsiella pneumoniae*, üriner sistem infeksiyonu

### SUMMARY

Urinary tract infections are the most frequently encountered bacterial infections in outpatient clinics as well as nosocomial infections. Vast majority of the microorganisms that

cause urinary tract infections are gram negative bacteria and *Klebsiella pneumoniae* is the second common pathogen. The aim of this study was to determine antibiotic susceptibility and extended spectrum beta lactamase (ESBL) production of the *K.pneumoniae* strains those were isolated in the Clinical Microbiology Laboratory, from urine samples of patients who presented to Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training Hospital with urinary tract infections, in a period between October 2006 and March 2007. Conventional bacteriologic methods were used in identification and a total of 88 *K.pneumoniae* species were isolated. Sensitivity tests were performed according to the guidelines and criteria of NCCLS using Kirby-Bauer disk diffusion method. *K.pneumoniae* was most sensitive to amikacin (89%). Highest resistances were against ampicillin-sulbactam (54%) and trimethoprim-sulphamethoxazole (42%). An increase in the rate of resistance to ciprofloxacin (37%) was noted as well. Out of the isolated 88 strains, 22 (25%) were resistant to cefotaxime, 23(26%) to ceftriaxone, and 30 (34%) to cefuroxime. Extended spectrum beta lactamase (ESBL) production was investigated by double disk synergy method and 18 (20%) of the isolated *K.pneumoniae* strains were found to be ESBL producers.

**Key words:** antibiotic resistance, ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, urinary tract infection

## GİRİŞ

Özellikle çocuklar, kadınlar ve yaşlılarda olmak üzere toplumdan ya da hastaneden kazanılmış infeksiyonlar içerisinde ilk sırayı alan ve nozokomiyal infeksiyonların önemli bir kısmını oluşturan üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) nın yaklaşık % 90'undan Gram negatif bakteriler sorumludur. *K. pneumoniae* üriner sistem infeksiyonlarına sıklıkla neden olan bakteriler sıralamasında *E.coli*'den sonra ikinci sırada yer almaktadır<sup>(1,2,3,4)</sup>.

Üriner sistem infeksiyonlarına etken olan mikroorganizma türleri ve bunların antibiyotik duyarlılık özelliklerinin farklılıklar göstermesi, etkenlerin antibiyotiklere duyarlılıklarının bilinmesinin önemini beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi ve bu izolatlarda GSBL varlığının saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 2006 - Mart 2007 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne üriner sistem infeksiyonu şikayeti ile başvuran hastaların Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen idrar örneklerinden izole edilen 88 adet *K. pneumoniae* şusu çalışmaya alınmıştır. İdentifikasyon için klasik bakteriyolojik yöntemler kullanılmıştır. In-vitro duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerileri dikkate alınarak "Kirby Bauer" disk difüzyon yöntemi ile yapılmış ve duyarlılık sonuçları NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiştir<sup>(5)</sup>.

GSBL saptanması amacıyla ise merkeze amoksisilin klavulanik asit disk ve bu diskten 30 mm uzağa sefotaksim, seftriakson ve aztreonam diskleri yerleş-

tirilmiştir. 35 °C de 16-18 saat inkübasyonun ardından bu disklerin 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 pozitifliği olarak değerlendirilmiştir<sup>(6,7)</sup>.

## BULGULAR

Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının kullanılan antibiyotiklere dirençli, orta duyarlı, duyarlı suş sayıları ve yüzdeleri tablo 1'de verilmiştir. En etkili antibiyotik amikasin olarak belirlenirken en yüksek direnç oranları ampisilin-sulbaktam ve TMP-SXT' karşı tespit edilmiştir. 88 adet Klebsiella suşunun 18 (%20) adedi GSBL oluşturmuştur.

## TARTIŞMA

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda Gram negatif bakterilerle oluşan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ampisilin, ampisilin-sulbactam (SAM) ve TMP-SXT'e karşı gittikçe artan oranlarda direnç gelişimi bildirilmiştir<sup>(2,8,9,10)</sup>.

Demirci ve arkadaşları<sup>(11)</sup> yaptıkları çalışmada üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *K. pneumoniae*' lerde SAM'a karşı % 59.6, TMP-SXT'e karşı % 69.2 oranında direnç bildirirken, Türkmen<sup>(12)</sup> yaptığı çalışmada *K.pneumoniae*'lerde TMP-SXT direncini % 38.9, Gazi ve ark.<sup>(13)</sup> %43.8 olarak tespit etmiştir. Bu çalışmada da SAM (%54) ve TMP-SXT (%42)'e yüksek oranda direnç saptanması bu antibiyotiklerin ÜSİ'de sıklıkla tercih edilen antibiyotik kapsamından çıkarılması gerektiğini düşündürmektedir.

Ay ve ark.<sup>(14)</sup> idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotiklere

**Tablo 1.** İzole edilen *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları.

	Dirençli n(%)	Orta Duyarlı n (%)	Duyarlı n (%)
Ampisilin-sulbactam	48 (54)	7 (8)	33 (38)
Amikacin	7 (8)	3 (3)	78 (89)
Cefotaxime	22 (25)	3 (3)	63 (72)
Ceftriaxone	23 (26)	6 (7)	59 (67)
Cefuroxime	30 (34)	54 (61)	4 (5)
Ciprofloxacin	32 (37)	3 (3)	53 (60)
Gentamicin	23 (26)	1 (1)	64 (73)
TMP-SXT	37 (42)	2 (2)	49 (56)

duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında, en yüksek direnci Klebsiella türlerinde saptamış ve Klebsiella türlerinin en duyarlı olduğu antibiyotiklerin imipenem grubu antibiyotikler, üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolon grubu ve aminoglikozidler olduğunu tespit etmişlerdir. Altoparlak ve ark.<sup>(6)</sup> çalışmalarında Klebsiella türlerinde en etkili antibiyotiğin bir aminoglikozid olan amikasin (%66.7) ile 3. kuşak bir sefalosporin olan seftriakson (%55.6) ve sefotaksim (%55.6) olduğunu belirlemişlerdir. Demirci ve ark.<sup>(11)</sup> yaptıkları çalışmada seftriakson direncini %26 olarak bildirmişlerdir. Aladağ ve Durak<sup>(15)</sup> üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *K. pneumoniae*'lerin antibiyotiklere duyarlılıklarını inceledikleri çalışmalarında en etkili antibiyotiği amikasin (%85.6) olarak belirlerken, Seftriakson direncini % 19.2, Sefotaksim direncini % 22.4 olarak tespit etmişlerdir. Dağlar ve arkadaşları<sup>(16)</sup> Klebsiella türlerinde amikasin duyarlılık oranını %88.5 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada en yüksek duyarlılık oranı amikasin (%89) için saptanmıştır. Sefalosporinlerden ise ikinci kuşak bir sefalosporin olan sefuroksime (%34) karşı yüksek oranda direnç saptanırken suşlarının %61'inin de orta duyarlı bulunması dikkat çekicidir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim ve seftriakson direnci sırayla % 25-26 olarak tespit edilmiştir. 2. ve 3. kuşak sefalosporinlerdeki bu direnç artışı bu grup antibiyotiklerin kontrollü kullanımının önemine dikkat çekmektedir.

Diğer bir aminoglikozid olan gentamicin için Tarakçı ve ark.<sup>(10)</sup> direnci %26 Urbarlı ve ark.<sup>(17)</sup> %21 olarak bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark.<sup>(18)</sup> klinik ve polikliniklerden gelen idrar örneklerini inceledikleri çalışmalarında *K.pneumoniae*'lerde gentamicin duyarlılığını %66.2 -77.9 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada da gentamicin direnci %26 oranında saptanmıştır. Gittikçe artan oranlar antibiyogram sonuçlarının mutlaka dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Kinolonlar üropatojenlerin çoğuna etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağladığından ÜSİ'lerin tedavisinde özellikle TMP-SXT'ye karşı artan direnç nedeniyle ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır<sup>(19,20)</sup>. Ancak yaygın kullanımına bağlı olarak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kinolonlara karşı %48'lere varan oranlarda dirençten söz edilmektedir<sup>(21,22)</sup>. Bu çalışmada %37 olarak belirlenen siprofloksasin direncini Türkmen<sup>(12)</sup> yap-

tığı çalışmada % 50 olarak bildirmiştir. Ay ve ark.<sup>(14)</sup> yaptıkları çalışmalarında Klebsiella türlerinde kinolon direncini poliklinik ve servis hastalarında % 30-40 olarak bildirmişlerdir. Yıllar içerisinde gittikçe artan bu oranlar üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde siprofloksasinin etkinliğinin azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Klebsiella suşlarında %20 oranında GSBL üretimi saptanmıştır. Ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı oranlara rastlanmakla birlikte GSBL pozitifliğini Göker ve ark.<sup>(23)</sup> üriner sistemden izole edilen Klebsiella suşlarında %39, Çetinkaya ve ark.<sup>(24)</sup> klinik örneklerden izole ettikleri Klebsiella izolatlarında %19, Anç ve ark.<sup>(7)</sup> %8, Turan ve ark.<sup>(25)</sup> 2003-2007 yılları arasında incelenen idrar örneklerinden izole ettikleri *Klebsiella pneumoniae* suşlarında 2003 yılında %10, 2007 yılında %12.8 olarak tespit etmişlerdir. ABD'de yapılan bir çalışmada Klebsiella suşlarının %5'nin GSBL oluşturduğu saptanırken, bu oran İngiltere ve Fransa'da %14-16'lara kadar çıkabilmektedir<sup>(26)</sup>.

Sonuç olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların genel durumu, yatan veya poliklinik hasta olma durumu, çalışmaların farklı zamanlarda ve farklı merkezlerde yapılmasına bağlı olarak çeşitli duyarlılık ve direnç oranları gözlenmektedir. Ampirik tedavinin kaçınılmaz olduğu durumlarda yol gösterici olması ve ayrıca antibiyotiklere karşı artan direncin takip edilebilmesi için, tedavide güncel direnç profillerinin incelenerek dikkate alınması gerekmektedir.

## TEŞEKKÜR

*Numunelerimizin temininde yardımlarını esirgemen Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı Şefi Dr. Ali Mert ve tüm Laboratuvar çalışanlarına teşekkürlerimizi sunarız.*

## KAYNAKLAR

1. Akçay, T., Taşkın, N., Akçay A., et al: Üriner Sistem İnfeksiyonlarına Tanısal Yaklaşım. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004;1:27-30
2. Miller, L.G., Tang, A.W: Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:1048-1054
3. Özden, M., Kalkan, A., Demirdağ, K., Kılıç, S.S., Özdarendeli, A: Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Siprofloksasin Ve Kotrimoksazol Direnci. *ANKEM Derg* 2003;17 (No.1):51-55

4. Özüt, H: İdrar Yolu İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt-2 Ed.: Wilke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M. Nobel Tıp Kitabevi, 2002 : 1059-1064
5. Andrews, J. BSAC Disc Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 2.1.2 August . Erişim: ([http://www.bsac.org.uk/\\_db/\\_documents/version\\_2.1.2august2002\\_.pdf](http://www.bsac.org.uk/_db/_documents/version_2.1.2august2002_.pdf))
6. Altoparlak, Ü., Özbek, A., Aktaş, F: Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole edilen Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:167-173
7. Anđ-Küçüker M., Küçükbaşmacı Ö., Tekin M., Akbulut D., Büyükbaba Boral Ö., Anđ Ö: Üropatojen *Klebsiella* Suşlarının Serotiplendirilmesi, Siderofor Sentezi Ve Genişlemiş Spektrum Beta Laktamaz Tayini. Turk Mikrobiyol Cem Derg; 2002; 32(3-4):265-9
8. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E: Yatan ve Ayaktan Hastalardan İzole Edilen Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotiklere Direnç. ANKEM Derg 2004; 18(3): 137- 140
9. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, İnce R, Altındış M: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 275- 278
10. Tarakçı, H., Saruhan, E., Karaşen, E., Duran, S : Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Dirençleri. ANKEM Derg 2007;21 (Ek 1).
11. Demirci M., Ciciođlu Arıdoğan B., Arda M: Poliklinik Hastalarının İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Çomakların Antibiyotiklere Duyarlılığı. ANKEM Derg 2000;14 (No.4):576-579
12. Türkmen L: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Değişik Antibiyotiklere Duyarlılığı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9 (3) 185-189
13. Gazi H., Sürücüođlu S., Kurutepe S: İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç. ANKEM Derg 2007;21(1):19-22
14. Ay, S., Abut İşeri, L., Duman, B: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Olumsuz Mikroorganizmaların Antibiyotiklere Duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10(2) 59-62
15. Aladağ MO, Durak Y: Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae*'lerin Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2007;Cilt:2, Sayı:4
16. Dağlar D, Demirbakan H, Yıldırım Ç, et al: İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 189-194
17. Urbarlı A, Arı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Özgenç O: İdrar örneklerinden soyutlanan gram olumsuz bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. İnfeks Derg 2001;15 (2):249-253
18. Yılmaz, E., Özakin, C., Sınırtaş, M., Gedikođlu, S: Uludađ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakterioloji Laboratuvarı'nda 1999-2002 Yılları Arasında İdrar Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2005;19 (1): 91-96
19. Carson, C., Naber, KG: Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Serious Bacterial Urinary Tract Infections. Drugs 2004; 64:1359-1373
20. Schaeffer, A.J: The Expanding Role of Fluoroquinolones. The American Journal Of Medicine\_Volume 113 (1A) p:45-54 (2002).
21. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli E: Hastanede Yatan Hastaların İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Çomakların Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:174-176
22. Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Anđ-Küçükeker M, Anđ Ö: Yatan ve Ayaktan Hastalardan İzole Edilen Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Çomakların Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32: 69-74
23. Göker G., Kaya I., Aydın D., Gürler N: Üriner Sistemden İzole Edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve Enterokok Cinsi Bakterilerde Fosfomisin Duyarlılığının Araştırılması. ANKEM Derg 2007;21(4):219-222
24. Çetinkaya Z., Çiftçi İH., Aktepe OC., Şafak B., Altındış M: Klinik Örneklerden izole edilen *Klebsiella* İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005;19(1):1-4
25. Turan D., Kirpitçi Ö., Aydın D: 2002-2007 Yılları Arasında İncelenen İdrar Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Direnç Oranları. ANKEM Derg 2008;22 (Ek 1).
26. Podschun R., Ullmann U: *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Clin Microbiol Rev, 1998 ; 11 (4):589-603.