



Kahramanmaraş'ta Kliniklere Başvuran Hastalardan İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Dirençliliklerinin Belirlenmesi

Süheyla Şihca, Esra Demirdöğen, Metin Dığrak*

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Kahramanmaraş

Özet

Bu çalışmada, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı *Klebsiella pneumoniae*'nin göstermiş olduğu duyarlılık ve direnç durumları incelenmiştir. Bu amaçla Kahramanmaraş'ta klinik hastalarından toplam 51 *K. pneumoniae* suşu izole edilmiş ve bu suşların bazı antibiyotiklere karşı direnç durumları belirlenmiştir. Sonuç olarak, *K. pneumoniae* beta-laktam grubu antibiyotiklerden ticarcillin'e, penicillin'e ve ampicillin/sulbactam'a sırası ile %93.63, %91.48 ve %80.38 oranında direnç göstermiştir. Diğer taraftan *K.pneumoniae* amikacin (52.89%), streptomycin (64.95%) ve gentamicin (67.65%) gibi aminoglikozid antibiyotiklerine karşı en az direnci göstermiştir. Cefotaxim (%74.02) ve Ceftazidim (%74.25) gibi Sefalosporin grubu antibiyotiklere direnç ise oldukça yüksek oranda tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnç,, β -laktam, Sefalosporin, Aminoglikozid, *Klebsiella pneumoniae*

Determination of Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Clinical Patients in Kahramanmaraş

Abstract

In this study, the resistance and sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* against the antibiotics used in treatment of infectious diseases was investigated. For this purpose, 51 of *K. pneumoniae* strain were isolated from the clinical patients in Kahramanmaraş and their resistance condition to some antibiotics was determined. As a result, *K. pneumoniae* showed resistance to ticarcilline, penicillin, and ampicillin/sulbactam which are the member of Beta lactam antibiotics were found as 93.63%, 91.48% and 80.38%, respectively. On the other hand, *K. pneumoniae* showed the least resistance against the aminoglycoside antibiotics such as amikacin (52.89%), streptomycin (64.95%) and gentamicin (67.65%). The resistance to cephalosporins like cefotaxime (74.02%) and ceftazidime (74.26%) were also detected considerably high.

Keywords: Antibiotic resistance, β -lactam, Cephalosporin, Aminoglycoside, *Klebsiella pneumoniae*

1. Giriş

Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazandığı ortaya çıkmıştır. Geliştirilen her yeni antibiyotikle birlikte bakterilerde de yeni direnç mekanizmaları tanımlanmıştır. Antibiyotiklerin gereksiz ve bilinçsiz kullanılması dirençli bakterilerin hızla yaygınlaşmasına yol açan en önemli faktör olarak görülmektedir (Ulusoy 1999, Özgüneş 2005).

Antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanıma girmesi ile birlikte yıllar içinde çoklu dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve bunlarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaya başlanmıştır. Günümüzde tüm dünyada bir yandan hızla yeni ilaçlar geliştirilmekte iken, öte yandan bunlara süratle direnç kazanan mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar bildirilmekte ve sorunun boyutları giderek büyümektedir (Tenover ve Hugles 1996, Cohen 1992).

*Sorumlu yazarın e-mail adresi: mdigrak@ksu.edu.tr

Antibiyotiklere karşı gelişen dirençlilik, hücre zarı geçirgenliğinin değişimi, metabolik yol ve enzimlerin değişim göstermesi veya antibiyotiklerin etki edecekleri molekülün kaybolması şeklinde de gelişebilmektedir. Antibiyotik tedavisi sırasında, kullanılan bazı antibiyotiklere hassas olan suşların dirençli hale geçtiği ve plazmitler aracılığı ile bakteriler arasında transfer olarak dirençli suşların hızla yayılmasına neden olduğu belirtilmektedir. (Viljanen ve Boratynski 1991).

K. pneumoniae, üriner sistem ve nazokomiyal enfeksiyonlara yaygın olarak neden olan bakteriler sıralamasında *Escherichia coli*'den sonra ikinci sırada yer almaktadır (Pais vd. 2002, Shehabi vd. 2000, Duggan vd. 1985). Piyelit, piyelonefrit ve sistit şeklinde ortaya çıkan enfeksiyonların, antibiyotiklerle yapılan tedavilerde oldukça dirençli oldukları görülmüştür (Bilgehan 2004, Akan 1993).

K. pneumoniae'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde çoğunlukla sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotikler tercih edilmektedir. *K. pneumoniae* birçok antibiyotiğe direnç kazanabilen bir bakteri olup genellikle ampisilin ve karbenisiline doğal dirençli olduğu bildirilmektedir (Eisenstein 1995). Bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde, son yıllarda geliştirilen pek çok antibiyotiğin yaygın olarak kullanılması sonucunda bakterilerde antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştiği belirtilmektedir (Tuncer vd. 1989).

Uygulanan yanlış antibiyotik politikaları sonucunda birçok 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. Bu çalışmada, Kahramanmaraş'taki kliniklere başvuran hastalardan izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının bazı antibiyotiklere karşı direnç kazanma durumları araştırılmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

Kahramanmaraş'ta hastane ve polikliniklere başvuran ve kültür örneği alınan hastalardan 51 adet

K. pneumoniae suşu izole edilmiştir. İzolatlar Eosin Metilen Blue Agar ve Kanlı Agar'a ekimi yapılmış ve Örnekler 37°C'de 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Gelişen şüpheli *Klebsiella* özelliği gösteren kolonilerin doğrulaması, API 10S (Biomerieux, France) sistemi ile belirlenmiştir (Robertson ve MacLowry 1975, Arenas vd. 1999). *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotik dirençliliği Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine ile yapılmıştır. Ekimi yapılan petri kutuları 4°C 'de 2 saat süre ile bekletildikten sonra, 37 °C'de 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Belirtilen süre sonunda disklerin etrafında oluşan inhibisyon zonları mm olarak değerlendirilmiştir (Collins vd. 1989). Sonuçlar The British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) kriterlerine göre yorumlanmıştır (Anonim 2004). Çalışmalar 3 paralel olarak yürütülmüş ve sonuçlar % ortalama değerler olarak verilmiştir.

3. Sonuçlar

Kahramanmaraş'ta 51 hastadan izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı kazanmış olduğu direnç ve duyarlılık yüzdeleri Çizelge 1'de verilmiştir. En fazla duyarlılık, imipenem %68.88, meropenem %66.43 ve sporflaxacine %65.88 karşı tespit edilmiştir. İzole edilip tanımlanması yapılan *K. pneumoniae* suşlarının ticarcillin %93.63 penicilline %91.48 ve ampicillin/sulbactama %80.38 oranda dirençli oldukları belirlenmiştir. Ayrıca, *K. pneumoniae* suşlarının çalışmada kullanılan antibiyotiklere orta derecede duyarlı olmadıkları da görülmüştür. *K. pneumoniae* suşlarının Çizelge 1' de görüldüğü gibi farklı gruplardaki antibiyotiklere karşı değişen oranlarda direnç kazandığı tespit edilmiştir.

4. Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenler içinde Enterobacteriaceae üyelerinin payı % 70'in üzerindedir. Hastane dışı idrar yolu enfeksiyonlarına sıklıkla *E. coli* ve *K. pneumoniae* türleri ve diğer enterik bakteriler neden olurken, hastane kaynaklı enfeksiyonlara *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Stafilokoklar, diğer enterik bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* ve enterekoklar neden olmaktadır (Ay vd. 2003).

Çizelge 1. Kahramanmaraş'ta çeşitli polikliniklere başvuran hastalardan izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı oluşturdıkları direnç oranları, n=51.

Antibiyotikler	Disk İçeriği, µg	Duyarlı (%)	Orta Dirençli (%)	Dirençli (%)
Ceftazidime	30	25,74	-	74,26
Cefepime	30	32,33	-	67,67
Fosfomicin	200/50	54,96	-	45,04
Sporflaxacin	5	65,88	-	34,12
Ciproflaxin	30	61,11	-	38,89
Meropenem	10	66,43	-	33,57
Penicillin	10	8,52	-	91,48
Cefotaxime	30	25,98	-	74,02
Nitrofurontain	300	43,66	-	56,34
Amikacin	30	47,11	-	52,89
Cefoperozone/Sulbactam	75/30	49,90	-	50,1
Gentamycin	10	32,35	-	67,65
Trimethoprim	5	22,62	-	77,38
Ampicillin/Sulbactam	10/10	19,62	-	80,38
Chloromphenicol	30	56,96	-	43,04
İmipenem	10	68,88	-	31,12
Streptomycin	10	35,05	-	64,95
Amoxillin/cluvanicacid	20/1	37,58	-	62,42
Sulfamethoxazole	100	39,47	-	60,53
Tobramycin	10	28,90	-	71,1
Piperacillin	100	23,82	-	76,18
Ticarcillin	75	6,37	-	93,63

Karbasizaed vd. (2003), nazokomiyal enfeksiyona neden olan koliformlardan *K. pneumoniae*'nin chloramphenicol direncini %30 olarak bulmuşlardır (Karbasizaed vd. 2003). Küçükateş ve Kocazeybek (2002), nazokomiyal solunum sistemi enfeksiyonlu hastalardan izole ettikleri *Klebsiella* spp. suşlarının chloramphenicol direncini %59.4 olarak belirlemişlerdir. Diğer bir çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının chloramphenicol direnç oranını %49.6 olarak tespit etmişlerdir (Manchanda vd. 2005). Yaptığımız, bu çalışmada chloramphenicol direnci %43.04 olarak tespit edilmiş ve diğer çalışmalarla uygunluk sağladığı görülmüştür.

Gram negatif bakterilerin gentamicin direncini %54 olarak tespit edilirken, amikacin direncini %0.9 gibi çok küçük bir sıklıkta gözlemlendiği belirtilmiştir (Akalin vd. 1988). Üç yıl ara ile üriner sistem ve diğer klinik materyallerden izole edilen *Klebsiella*

spp. suşlarının 1994 yılında amikacin direnci %8 bulunurken, 1997 yılında bu direnci %16 olarak belirlemişlerdir (Shehabi vd. 2000).

Diğer bir çalışmada, *Klebsiella* spp. suşlarının amikacin direncini %20, gentamicin direncini ise %30 olarak tespit etmişlerdir (Ay vd. 2003). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, *K. pneumoniae* suşlarının amikacin ve gentamicine karşı gösterdikleri direncin artarak devam ettiğini göstermektedir.

Ay vd. (2003), üriner sistem ve diğer klinik materyallerden izole ettikleri *K. pneumoniae* suşlarına karşı oluşan ceftazidim direncini %5 olarak bulmuşlardır. Shehabi vd. (2000), çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *K. pneumoniae* suşlarının cefotaxim direncini 1994 yılında %29, 3 yıl sonra %30, ceftazidim direncini 1994 yılında %29, 3 yıl sonra %80 olarak tespit etmişler (Ay vd. 2003, Shehabi vd. 2000).

Çizelge 2. Bazı antibiyotiklerin Enterobacteriaceae grubu bakterilerin direnç ve duyarlılık sınırları (Anonim 2004).

Antibiyotikler	Disk İçeriği, µg	Zon Aralıkları, mm		
		R<	I	S>
Ceftazidime	30	27	-	28
Cefepime	30	31	-	32
Fosfomicin	200/50	19	-	20
Sporflaxacin	5	18	-	25
Ciproflaxin	30	16	17-19	20
Meropenem	10	22	-	23
Penicillin	10	24	-	25
Cefotaxime	30	29	-	30
Nitrofurontain	300	14	-	15
Amikacin	30	15	16-18	19
Cefoperozone/sulbactam	75/30	24	-	25
Gentamycin	10	16	17-19	20
Trimethoprim	5	14	15-19	20
Ampicilin/sulbactam	10/10	13	-	14
Chloromphenicol	30	20	-	21
İmipenem	10	22	-	23
Streptomycin	10	12	-	13
Amoxillin/cluvanic acid	20/10	16	-	22
Sulfamethoxazole	100	13	-	14
Tobramycin	10	17	18-20	21
Piperacillin	100	23	-	24
Ticarcillin	75	19	-	20

Çalışmamızda ceftazidim direnci %74.26 cefotaxim direnci %74.02 olarak tespit edilmiş ve yapılan çalışma sonuçlarına göre ceftazidime direnci çok değişmezken, cefotaxime direncinin yüksek oranda arttığı görülmüştür.

Rahman vd. (2004)'e göre idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan *K. pneumoniae* suşlarının sulbactam/cefoperazona karşı direncini %25.8 olarak tespit etmişlerdir. Küçükateş ve Kocazeybek (2002), nazokomiyal solunum sistemi enfeksiyonlu hastalardan izole ettikleri *Klebsiella* spp. suşlarının sulbactam/cefoperazona karşı direncini %31.2, Dandekar vd. (2004) % 40.8 olarak tespit etmişlerdir.

Ay vd. (2003), idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını çalışmış, en yüksek direncin *Klebsiella* türlerinde olduğu belirlenmiştir. Çalışma, *Klebsiella* türlerinin en duyarlı olduğu antibiyotiklerin imipenem grubu antibiyotikler, üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolon grubu ve aminoglikozidler olduğunu belirtmişlerdir. Yaptığımız bu çalışmada kullandığımız antibiyotiklere en yüksek duyarlılık oranının %68.88 oranında imipenem olduğu belirlenmiş ve önceki çalışmalara uygunluk sağladığı görülmüştür.

Kinolonlar üropatojenlerin çoğuna etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağladığından üriner sistem enfeksiyonları tedavisinde özellikle trimethoprim/sulfamethoxazole karşı artan direnç nedeniyle ilk tercih edilen ilaçlar arasında olduğunu belirtmişlerdir (Carson ve Naber 2004). Ancak yaygın kullanımına bağlı olarak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kinolonlara karşı %48'lere varan oranlarda dirençten söz edilmektedir (Cesur vd. 2002, Tolun vd. 2002). Bu çalışmada %38.89 olarak belirlenen ciproflaxin direncini Türkmen (2002), yaptığı çalışmada %50 olarak bildirmiştir. Ay vd. (2003), kinolon direncini poliklinik ve servis hastalarında %30-40 olarak belirtmişlerdir. Direnç kazanımının artmasına paralel olarak üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ciproflaxin etkinliğinin azaldığı görülmektedir.

Bu çalışmada Kahramanmaraş'tan izole ettiğimiz *K. pneumoniae* suşlarının, bu çalışmada kullanılan bütün antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç kazandığı belirlenmiştir. Günümüzde antibiyotik kullanımının artmasına paralel olarak direnç problemi antibiyotikleri etkisiz kılmaktadır. Bakterilerin antibiyotiklere direnç kazanmasının azaltılması ve

uygulanan tedavinin başarılı olabilmesi için tedavide önerilen doz ve süreye uyularak kesin tedavilerinin yapılması faydalı görölmektedir.

5. Teşekkür

Bu çalışmanın yürütölmesi için maddi destek sağlayan TÜBİTAK-BİDEB'e teşekkür ederiz.

6. Kaynaklar

- Akalın, HE., Torun, M., Alaçam, R. 1988.** Aminoglycoside Resistance Patterns in Turkey. *Scand. J. Infect. Dis.*, 20:199-195.
- Akan, E. 1993.** Tıbbi Mikrobiyoloji, Saray Tıp Kitapevleri, İzmir, s: 80-82.
- Anonim, 2004.** BSAC Disc Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. All Enquiries to Jenny Andrews at: 0121 507 5693.
- Arenas, AS., Vicente, S., Luque, S., Gomez-Villamandos, JC., Astorga, R., Maldonado, A., Tarradas, J. 1999.** Outbreak of septicaemic colibacillosis in Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*). *J. Vet. Med.*, 46(6): 399-405.
- Ay, S., İşeri, LA., Duman, B. 2003.** İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Ün. Tıp Fak. Derg.*, 10(2):59-62.
- Bilgehan, H. 2004.** Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir, s: 182-184.
- Carson, C., Naber, KG. 2004.** Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs*, 64:1359-1373.
- Cesur, S., Albayrak, F., Özdemir, D., Kolcu, Z., Tekeli, E. 2002.** Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 32:174-176.
- Cohen, ML. 1992.** Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial area. *Science*, 257:1050-1055.
- Collins, CH., Lyne, PM., Grange, JM. 1989.** Microbiological Methods. Sixth Edition, Butterworths & Co. Ltd. London, 410s.
- Dandekar, PK., Tetreault, J., Quinn, JP., Nightingale, CH., Nicolau, DP. 2004.** Prevalence of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates in a large community teaching hospital in Connecticut. *Diagn. Microbiol. and Infect. Dis.*, 49:37-39.
- Duggan, J.M., Oldfield, GS., Ghost, HK. 1985.** Septicemia as A Hospital Hazard. *J. Hosp. Infect.*, 6:406-412.
- Eisenstein, BI. 1995.** Enterobacteriaceae, In:Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol 2 (Ed:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), New York, Churchill- Livingstone Inc 1964-1980.
- Karbasizaed, V., Badami, N., Emtiazi, G. 2003.** Antimicrobial, heavy metal resistance and plasmid profile of coliforms isolated from nosocomial infections in a hospital in Isfahan. *Iran. African J. Biotech.*, 2(10):379-383.
- Küçükateş, E., Kocazeybek, B. 2002.** High resistance rate against 15 different antibiotics in aerobic gram-negative bacteria isolates of cardiology intensive care unit patients. *Indian J. Med. Microbiol.*, 20(4): 208-210.
- Manchanda, V., Singh, NP., Goyal, R., Kumar, A., Thukral, SS. 2005.** Phenotypic characteristics of clinical isolates of *klebsiella pneumoniae* & evaluation of available phenotypic techniques for detection of extended spectrum betalactamase. *Indian J. Med. Res.*, 122:330-337.
- Özgüneş, I. 2005.** Akılcı antibiyotik kullanımında hastane pratiğinde sorunlar. *Ankem Dergisi*, 19(2):185-189.
- Pais, P., Khurana, R., George, J. 2002.** Urinary tract infections: a retrospective survey of causative organisms and antibiotics prescribed in a tertiary care setting. *Indian J. Pharm.*, 34:278-280.
- Rahman, MM., Haq, JA., Hossain, MA., Sultana, R., Islam, F., Islam, AHM. 2004.** Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an urban hospital in dhaka, bangladesh. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 24:508-510.
- Robertson, EA., MacLowry, JD. 1975.** Construction of an interpretative pattern directory for the api 10s kit and analysis of its diagnostic accuracy. *J. Clin. Microbiol.*, 1(6): 515-520.
- Shehabi, AA., Mahafzah, A., Baadran, I., Qadar, FA., Dajani, N. 2000.** High incidence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to extended-spectrum β -lactam drugs in intensive care units., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 36:53-56.

- Tenover, FC., Hugles, J.M. 1996.** The challenges of emerging infectious diseases development and spread of multiply resistant bacterial pathogens. *Jama*, 275: 300-304.
- Tolun, V., Akbulut, DT., Çatal, Ç., Turan, N., Anđ-Küçükeker, M., Anđ, Ö. 2002.** Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 32: 69-74.
- Tuncer, I., Baysal, B., Erboyac. A. 1989.** Değişik klinik örneklerden üretilen *Klebsiella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg.*, 3: 574-577.
- Türkmen, L. 2002.** İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı. *İnönü Ün. Tıp Fak. Derg.*, 9(3): 185-189.
- Ulusoy, S. 1999.** Antibiyotikler. Solunum Sistemi Enfeksiyonları. *Toraks Derg.*, 125-163.
- Viljanen, P., Boratynski, J. 1991.** The susceptibility of conjugative resistance transfer in gram-negative bacteria to physicochemical and biochemical agents. *FEMS Microbiol. Rev.*, 88: 43-54.