



Klebsiella Variicola: Bir Bakteriyemi Olgusu ile Literatürün Değerlendirmesi

Klebsiella Variicola: Evaluation of The Literature with A Case of Bacteremia

Şeyma KUVVETLİŞİK¹ , Zehra KARACAER^{1*} , Cemal BULUT¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 28.07.2022

Kabul Tarihi (Accepted): 06.01.2023

Yayın Tarihi (Published): 28.04.2023

Öz

Bir üçüncü basamak hastanesine ateş ile başvuran hasta enfeksiyon kaynağı araştırılmak üzere takip edildi. Hastada toplum kaynaklı bir enfeksiyon kaynağı görüldü, bakteriyemide etken olarak Klebsiella variicola (K. variicola) saptandı. K. variicola sporadik enfeksiyonlara ya da salgınlara yol açabilmektedir. Olguda sunduğumuz izolat duyarlı bir suş olmasına rağmen ilerleyen dönemlerde dirençli suşların gelişebilmesine yol açabileceği için önem arz etmektedir. Bu durumda etkenin sağlıklı tespit edilmesi ve tanımlanmasında kolay uygulanabilecek sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Klebsiella Variicola, Bakteriyemi, Olgu

&

Abstract

The patient who was admitted to a tertiary hospital with fever was followed up to investigate the source of infection. A community-acquired source of infection was observed in the patient, and Klebsiella variicola was found to be the causative agent in bacteremia. K. variicola can cause sporadic infections or epidemics. Although the isolate we presented in our case is a susceptible strain, it is thought that resistant strains can develop and this may pose a problem in the future. In this case, easy-to-apply systems are needed to detect and identify the causative agent.

Keywords: Klebsiella variicola, Bacteremia, Case

Atıf/Cite as: Kuvvetlişik, Ş. , Karacaer, Z. & Bulut, C. (2023). Klebsiella Variicola: Bir Bakteriyemi Olgusu ile Literatürün Değerlendirmesi. Abant Tıp Dergisi, 12 (1), 76-80. DOI: [10.47493/abantmedj.1150011](https://doi.org/10.47493/abantmedj.1150011)

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Zehra Karacaer, e-mail: zehrakaracaer@yahoo.com

Giriş

Klebsiella variicola çoğunlukla bitkilerde enfeksiyona yol açmakla birlikte, son zamanlarda insan ve hayvan enfeksiyonlarında etken olarak dikkat çekmektedir. Bu bakteri Enterobacteriaceae familyasından Klebsiella pneumoniae kompleksinin bir üyesidir ve son yıllarda artan sıklıkta izole edilen bir mikroorganizma haline gelmiştir. Farklı duyarlılıkta toplum kaynaklı ya da hastane kaynaklı olarak izole enfeksiyon ya da salgın etkeni olarak izole edilmektedir (1).

Olgu

Altmış bir yaşında erkek hasta ateş şikayeti ile kliniğimize yatırıldı. Hipotiroidi dışında kronik hastalığı olmayan hastada son bir yıldır devam eden, her ay tekrarlayan ve yaklaşık üç dört gün süren ateş ile üşüme ve titreme, son 6-7 aydır gece terlemesi şikayetleri mevcuttu. Hastanın daha önce başka bir sağlık merkezine başvurduğu, yatırılarak yapılan muayene ve tetkiklerde ateş etiyojisi saptanamadığı anlaşıldı.

Hastanın kliniğimizdeki takiplerinde ilk gün ateşi 39 °C, arteriyel kan basıncı:109/74 mmHg, nabız:98 atım/dk, solunum sayısı:19/dk saptandı. Fizik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Laboratuvar değerleri C-reaktif protein (CRP): 325 mg/dl (0-5mg/dl) , sedimantasyon: 33/h, tam kanda beyaz küre (WBC) düzeyi: 6200 mcl (4490-10900 mcl) (nötrofil:%80), prokalsitonin: 25 ng/L (0-0,65 ng/L), rutin biyokimyasal analizlerde patolojik aralıklarda olanlar açlık kan şekeri:189 mg/dl (74-110 mg/dl), üre:46 mg/dl (17-43 mg/dl), trigliserid:335 mg/dl (50-200 mg/dl), γ -glutamil transferaz (GGT): 63 U/L (0-55 U/L) , hemoglobin (Hb):10,2 g/dl (13,5-16,9 g/dl) (1 ay önceki Hb değeri:12,2 g/dl), serum demir: 17 μ g/dl (70-180 μ g/dl), tiroid uyarıcı hormon (TSH): 0,008 mIU/ml (0,38-5,33 mIU/ml) idi. Takibimiz esnasında hastanın ateş yüksekliği üç gün devam etti ve günlük kan kültürü alındı. Hastaya ampirik olarak sefaperazon-sulbaktam başlandı. Ateş yüksekliği esnasında genel durumu ve vital bulgularında bozulma gözlenmedi. Birinci ve ikinci gün alınan kan kültürlerinde Klebsiella variicola üredi. BACTEC kan kültür sisteminden izole edilen bakteri otomatize sistemde tanımlandı ve aynı sistem ile antibiyogramı yapıldı, EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi. Kültür antibiyogramı ampisilin dirençli, gentamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, ertapenem, seftriakson, meropenem, sefepim, sefoksitin, seftazidim, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam, sefuroksim-aksetil, amikasin duyarlı, sefazolin, sefuroksim orta duyarlı olarak sonuçlandı. Hastanın antibiyotik tedavisi antibiyograma uygun olduğu için devam edildi. Hastanın radyolojik tetkiklerinde ve tranözafagial ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı. Dispeptik şikayetleri nedeniyle yapılan endoskopi ve kolonoskopide alınan biyopsi sonucunda mide korpusunda gastrik adenom saptandı. Hastanın ateşi geriledi, CRP:50 mg/dl, prokalsitonin:0,75 μ g/L, WBC:5700 mcl (nötrofil: %70) olarak laboratuvar değerleri düzeldi. Yatışının üçüncü gününde alınan kan kültüründe üremesi olmadı, antibiyotik tedavisi yedi güne tamamlandı.

Tartışma

Klebsiella variicola bitki ekosistemine ait bir patojendir. Ancak insan ve hayvanlarda da enfeksiyonlara yol açmaya başlamıştır. Bu bakteri Enterobacteriaceae familyasının Klebsiella pneumoniae kompleksinde yer alır. Yakın zamanda taksonomide değişiklikler olmuş ve yeni tanımlamalar sonucunda K. pneumoniae kompleksi şu şekilde genişlemiştir: K. pneumoniae, K. quasipneumoniae subsp. quasipneumoniae, K. quasipneumoniae subsp. similipneumoniae, K. variicola subsp. variicola (pratikte ise bu alt türü K. variicola olarak adlandırılmaktadır), K. variicola subsp. tropikalensis ve K. africanensis bakteri türleri.

Sonradan *K. quasivariicola* eklense de bu kompleks yayınlarda hala önceki gibi tanımlanmaktadır (1). Birkaç yıl öncesine kadar *K. variicola* klasik mikrobiyolojik yöntemler ayırıcı tanımlamada yeterli olmadığı için *K. pneumoniae* olarak bilinmekteydi. Bu tanımlama hatası *K. variicola* ile ilgili klinik uygulamalarda ve çalışmalarda kısıtlamalara yol açmıştır (1). Yanlış tanımlamalar polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) (2, 3), whole-genome sequencing (WGS) genomik sekanslama analizleri ve matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) kullanımı ile giderek azalmaktadır (4, 5).

K. variicola varlığının artması enfeksiyonun kaynağı, ciddiyeti, antibiyotik direnci açısından toplumsal bir sorun olup olmadığı gibi soruları gündeme getirmektedir. Enfeksiyon kaynağı düşünüldüğünde ilk olarak bitkiler akla gelmektedir. Çünkü bitkilerde *K. variicola* kolonizasyonuna sıklıkla rastlanılmaktadır (6). Bu durum insanlardaki enfeksiyonlarda bitkilerin rezervuar olabileceğini düşündürmekte, hatta *K. variicola* enfeksiyonları için “fitonoz” tanımı kullanılmaktadır (1).

K. pneumoniae kompleksi üyelerinin ciddi seyreden enfeksiyonlara yol açması ve antibiyotik direnci nedeniyle tedavide güçlükler neden olması yaygın bir sorundur. Bu üyelerden biri olan *K. variicola* da kan dolaşımı ve idrar yolu enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarda etken olarak izole edilmiştir (7-12). *K. variicola* ilk olarak mortal seyreden toplum kökenli bir kan dolaşımı enfeksiyon olgusu ile dikkatleri çekmiştir (10). Bakteriyemi dışında enfeksiyon odağı olarak literatürde primer endodontik enfeksiyon (11), nörocerrahi sonrasında gelişen menenjit vakaları bildirilmiştir (12). Bu olgularda ilk tanımlamanın *K. pneumoniae* olarak yapıldığı, geriye dönük detaylı analizler sonucunda izolatların *K. variicola* olarak düzeltilmesi görülmektedir. Bilindiği gibi *K. pneumoniae* idrar yolu enfeksiyonuna neden olan en yaygın ikinci patojendir (13). Yanlış tanımlama sorunu göz önüne alındığında, bu izolatların bir kısmının *K. variicola* olabileceği düşünülebilir. Potter ve ark tarafından yürütülen retrospektif bir çalışmada bu etkenin idrar yolu enfeksiyonundaki yeri gösterilmiştir. Bu çalışmada *K. variicola* izolatlarının %70'i idrardan izole edilmiştir (8).

Salgınlar yüksek oranda mortalite yol açtığı için önlenmeye çalışılan sağlık kurumlarının önemli bir sorunudur. *K. variicola* sporadik enfeksiyonlara neden olabileceği gibi salgın etkeni olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada yenidoğan ünitesinde yüksek mortaliteli *K. variicola* salgını bildirilmiştir. Bu salgın *K. variicola* tarafından bildirilen ilk neonatal sepsis salgınıdır (14). Salgınlarda olduğu gibi sporadik enfeksiyonlarda *K. variicola* mortalite oranları yüksektir. Bildirilen vakaların çoğunun kaybedildiği görülmektedir. Japonya'da 2011 yılında maksiller karsinomu olan hastada kemoradyoterapi tedavisi alınırken *K. variicola* nedeniyle ölümcül sepsis tanımlanmıştır (9). Başka bir çalışmada ise 52 yaşında bir erkek hastada toplum kaynaklı bir bakteriyemi etkeni olarak *K. pneumoniae* saptanmış, sepsiste olan hastanın tedavisinin 72. saatinde ölüm gelişmiştir. Geriye dönük yapılan araştırmada *K. pneumoniae* ve *K. variicola*'nın karışık bir enfeksiyonu saptanmış, hastanın kötü seyrine *K. variicola*'nın katkısı olduğu belirtilmiştir (15). Otuz günlük mortalitenin araştırıldığı bir çalışmada da kan ve beyin omurilik sıvısı kültürlerinde *K. variicola* saptanan hastalarda *K. pneumoniae* izole edilenlere göre daha yüksek ölüm görülmüştür (7). Mortalite ile ilişkili faktörler araştırıldığında ise izolatların dirençli olmasının yanı sıra ileri yaş ve komorbidite varlığının birer risk faktörü olabileceği ortaya konulmuştur (7, 14).

Taksonomideki yerini yeni almış olsa da, *K. variicola* izolatlarında mortalite ile ilişkili bir faktör olan antibiyotik direnci verileri literatürde yer almaya başlamıştır. Diğer *K. pneumoniae* kompleksi üyeleri gibi bu bakterinin de kromozomal beta-laktamaz varlığı nedeniyle ampisiline doğal dirençli olduğu bilinmektedir. Çoğu antibiyotik sınıfına duyarlı olmakla birlikte bu durum zaman içinde değişmiştir. Çevresel örneklerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz üreten *K. variicola* izolatlarının saptanması direnç genlerinin çevreden kazanıldığını düşündürmektedir (1). Çevresel örneklerde New Delhi metallo-beta-laktamaz-9 (NDM-9) geni taşıyan *K. variicola* saptanırken, klinik örneklerde kolistin direnci ve eflüks pompa varlığı bildirimleri de yapılmaktadır (16-19). Çoklu ilaca direnç (MDR) oranları değişkenlik göstermektedir. Stokholm'da yapılan çalışmada 139 izolattan beşinde (%3,6) MDR gözlenmiştir (7). Meksika'da yapılan bir araştırmada kandan elde edilen 801 *K. variicola* izolatının,

%47,4'ünde MDR ve ESBL varlığına rastlanılmıştır (2). Long ve ark. (6) bu etkenlerde *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) ve NDM-1 direnç genlerini tespit etmiştir. Bir başka çalışmada ise fosfomisin direnç proteini (FOSA 6) saptanmış, ayrıca dezenfektanlara çapraz direnç varlığı dikkati çekilmiştir (20). Olgumuzda saptanan etkenin direnç profili araştırılmadığı için bu konuda karşılaştırma yapılamamıştır.

Literatürde yer alan bazı olgularda etkenin üst solunum yolu kaynaklı olabileceği düşünüldüğü (9, 11), diğer bildirimlerde ise *K. variicola* enfeksiyonu için net bir kaynaktan bahsedilmediği dikkati çekmektedir. Burada sunulan olgumuzda bakteriyemi için bir odak saptanamadı. Hastanın önceki ateş periyotlarında kan kültüründe üreme olmaması ampirik antibiyotik tedavileri ile ilişkili olabilir.

Takip ettiğimiz bu olgu kliniğimizde dikkatimizi çeken ilk *K. variicola* bakteriyemi olgusuydu. Ülkemizde yayınlanan benzer bir olguya literatürde rastlamadık. Bu olgu ile son yıllarda ileri mikrobiyolojik analizler ile tanımlanabilen *K. variicola*'ya dikkat çekmek istedik. Doğada yaygın bulunan bitki kaynaklı bu etkenin özellikle yenidoğanlarda veya immünsüpresif bireylerde mortal seyredabilen, salgınlara yol açabilen enfeksiyonlara neden olabileceği, antibiyotik direncinin kısa sürede önemli bir soruna dönüşebileceği akılda tutulmalıdır. Literatürde bu suşların hem prevelansını hem de enfeksiyon ve direnç gelişimi açısından olası risk faktörlerini irdeleyen araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bilgilendirilmiş Onam: Bireyden yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Rodríguez-Medina N, Barrios-Camacho H, Duran-Bedolla J, Garza-Ramos U. *Klebsiella variicola*: an emerging pathogen in humans. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):973-988.
2. Garza-Ramos U, Silva-Sánchez J, Martínez-Romero E, Tinoco P, Pina-Gonzales M, Barrios H, Martinez-Barnette J, Gomez-Barreto RE, Tellez-Sosa J. Development of a multiplex-PCR probe system for the proper identification of *Klebsiella variicola* (published correction appears in *BMC Microbiol.* 2016;16(1):43.
3. Humberto BC, Jesús SS, Elena CA, Luis LA, Josefina DB, Alejandro AV, Elvira GG, Paola BI, Rayo MO, Rigoberto HC, Ulises GR. PCR system for the correct differentiation of the main bacterial species of the *Klebsiella pneumoniae* complex. *Arch Microbiol.* 2021;24;204(1):73.
4. Berry GJ, Loeffelholz MJ, Williams-Bouyer N. An Investigation into Laboratory Misidentification of a Bloodstream *Klebsiella variicola* Infection. *J Clin Microbiol.* 2015;53(8):2793-2794.
5. Long SW, Linson SE, Saavedra MO, Cantu C, Davis JJ, Brettin T, Olsen RJ. Whole-Genome Sequencing of Human Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates Reveals Misidentification and Misunderstandings of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae*. *mSphere.* 2017;2(4): e00290-17.
6. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;22; 8:4.
7. Maatallah M, Vading M, Kabir MH, Bakhrouf A, Kalin M, Naucler P, Brisse S, Giske CG. *Klebsiella variicola* is a frequent cause of bloodstream infection in the stockholm area, and associated with higher mortality compared to *K. pneumoniae*. *PLoS One.* 2014;26;9(11):e113539.
8. Potter RF, Lainhart W, Twentyman J, Wallace MA, Wang B, Burnham CAD, Rosen DA, Dantasa G. Population Structure, Antibiotic Resistance, and Uropathogenicity of *Klebsiella variicola*. *mBio.* 2018;9(6):e02481-18.
9. Seki M, Gotoh K, Nakamura S, Akeda Y, Yoshii T, Miyaguchi S, Inohara H, Horii T, Oishi K, Iida T, Tomono K. Fatal sepsis caused by an unusual *Klebsiella* species that was misidentified by an automated identification system. *J Med Microbiol.* 2013; 62:801-803.

10. Long DL, Wang YH, Wang JL, Mu SJ, Chen L, Shi XQ, Li JQ. Fatal community-acquired bloodstream infection caused by *Klebsiella variicola*: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(8):2474-2483.
11. Nakamura-Silva R, Macedo LMD, Cerdeira L, Oliveira-Silva M, Silva-Sousa YTC, Pitondo-Silva A. First report of hypermucoviscous *Klebsiella variicola* subsp. *variicola* causing primary endodontic infection. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):303-304.
12. Akine D, Sasahara T, Watanabe S, Ishishita Y, Yamaguchi T, Cui L, Morisawa Y. Post-surgical meningitis caused by *Klebsiella variicola*. *IDCases*. 2019;18: e00622.
13. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother*. 2017;29(sup1):2-9.
14. Farzana R, Jones LS, Rahman MA, Andrey DO, Sands K, Portal E, Watkins WJ, Pervin M, Banerjee M, Walsh TR. Outbreak of Hypervirulent Multidrugresistant *Klebsiella variicola* Causing High Mortality in Neonates in Bangladesh. *CID* 2019:68.
15. Long DL, Wang YH, Wang JL, Mu SJ, Chen L, Shi XQ, Li JQ. Fatal community-acquired bloodstream infection caused by *Klebsiella variicola*: A case report. *World J Clin Cases* 2022; 10(8): 2474-2483.
16. Doris YW Di, Jeonghwan J, Tatsuya U, Hor-Gil H. Emergence of *Klebsiella variicola* positive for NDM-9, a variant of New Delhi metallo- β -lactamase, in an urban river in South Korea. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1063–1067.
17. Lu Y, Feng Y, McNally A, Zong Z. Occurrence of colistin-resistant hypervirulent *Klebsiella variicola*. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3001–3004.
18. Campos TA, Almeida FM, Almeida APC, Nakamura-Silva R, Oliveira-Silva M, Sousa IFA, Cerdeira L, Lincopan N, Pappas GJ, Jrand Pitondo-Silva A. Multidrug-Resistant (MDR) *Klebsiella variicola* Strains Isolated in a Brazilian Hospital Belong to New Clones. *Front. Microbiol*. 2021; 12:604031.
19. Wang Y, Zhu B, Liu M, Dong X, Ma J, Li X, Cheng F, Guo J, Lu S, Wan F, Hao Y, Ma W, Hao M and Chen L. Characterization of IncHI1B Plasmids Encoding Efflux Pump TmexCD2-ToprJ2 in Carbapenem-Resistant *Klebsiella variicola*, *Klebsiella quasipneumoniae*, and *Klebsiella michiganensis* Strains. *Front. Microbiol*. 2021; 12:759208.
20. Srinivasan VB, Rajamohan G. Comparative genome analysis and characterization of a MDR *Klebsiella variicola*. *Genomics*. 2020;112(5):3179-3190.