

**Klebsiella Sepsisinin Klinik Özellikleri ve Antibiyotik Duyarlılık Paterni: Üçüncü Düzey Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki 8 Yıllık Deneyimlerimiz**

Antibiotic Susceptibility Pattern And Clinical Features Of Klebsiella Sepsis: An 8-Year Single-Center Experience At Tertiary In Neonatal Intensive Care Unit

Nilay HAKAN<sup>1</sup>, Mustafa AYDIN<sup>2</sup>, Ayşegül ZENCİROĞLU<sup>3</sup>, Gönül TANIR<sup>4</sup>, Nurullah OKUMUŞ<sup>5</sup><sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Muğla<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Elazığ<sup>3</sup> S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara<sup>4</sup> S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara<sup>5</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara**ÖZ****Amaç:** Klebsiella suşlarına bağlı neonatal sepsisteki predispozan faktörleri, bu olguların klinik özelliklerini ve elde edilen antibiyotik duyarlılık paternlerini araştırmayı amaçladık.**Gereç ve Yöntem:** 2005-2012 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenmiş olan ve kanıtlanmış klebsiella sepsisi tanısı alan olgular geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile mikrobiyolojik sonuçları kaydedildi.**Bulgular:** Çalışmaya alınan 59 olgunun 32'si (%54.2) kız, 27'si (%45.8) erkekti. Olguların 46'sı (%78) preterm doğmuştu. Ortalama gebelik yaşı 33.2±4.3 hafta (minimum-maksimum: 24-42 hafta); doğum ağırlığı 1968±794 gr (minimum-maksimum: 730-4000 gr) idi. Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerin başlıca K. pneumoniae (n:48, %81), K. oxytoca (n:6, %10), K. terrigena (n:3, %5) ve K. ornithinolytica (n:2, %4) olduğu belirlendi. Hastaların primer tanıları preterm ve respiratuar distress sendromu (n:17, %29), ciddi konjenital kalp hastalığı (n:11, %18), nekrotizan enterokolit (n:8, %13) ve major konjenital anomali (n:6, %10) idi. Bakteriyemi gelişmeden önce olguların 53'üne (%90) ikiden fazla invaziv girişim uygulanmıştı. Klebsiella enfeksiyona bağlı mortalite oranının %19 olduğu saptandı. Klebsiella suşlarına karşı en etkili antibiyotikler meropenem (%97) ve siprofloksasin (%91) idi. Direnç oranlarının piperasiline karşı %86, seftazidime karşı %85, seftriaksona karşı %91, sefaperozona karşı ise %95 olduğu belirlendi. Klebsiella suşlarının %50'si gentamisine dirençli, yaklaşık %30'u ise amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençliydi.**Sonuç:** Sağlık hizmeti ile ilişkili klebsiella enfeksiyonlarına başlıca K. pneumoniae neden olmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, erken gebelik haftalarında doğum, invaziv girişimler ve altta yatan ciddi hastalıklar yenidoğanda klebsiella enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturmaktadır. Günümüzde çoklu ilaç direnci önemli bir sorun olmaktadır. Mortalite sepsis ile beraber altta yatan primer hastalık ile ilişkilidir.**Anahtar kelimeler:** Klebsiella, sepsis, yenidoğan, tedavi, çoklu ilaç direnci, mortalite**ABSTRACT****Aim:** We aimed to investigate predisposing factors of neonatal sepsis caused by klebsiella strains, clinical features of these cases and antibiotic susceptibility patterns.**Materials and Methods:** The cases with klebsiella sepsis in the neonatal intensive care unit between 2005 and 2012 were retrospectively analyzed. Demographic and clinical characteristics of the patients were recorded together with their microbiological results.**Results:** 32 girls (54.2%) and 27 boys (45.8%) were included in the study. Out of 59 neonates, 46 cases (78%) were preterm. Mean gestational age was 33.2±4.3 weeks (minimum-maximum: 24-42 weeks); the birth weight was 1968±794 g (minimum-maximum: 730-4000 g). Isolated pathogens from blood cultures were mainly K. pneumoniae (n:48, 81%), K. oxytoca (n:6, 10%), K. terrigena (n:3, 5%) and K. ornithinolytica (n:2, 4%). The primary diagnoses of the patients were prematurity and respiratory distress syndrome (n:17, 29%), severe congenital heart disease (n:11, 18%), necrotizing enterocolitis (n:8, 13%) and major congenital anomaly (n:6, 10%). In total, 53 patients (90 %) went through more than 2 invasive procedures prior to the development of bacteremia. The mortality rate due to klebsiella infection was found to be 19%. The most effective antibiotics against klebsiella strains were meropenem (97%) and ciprofloxacin (91%). Resistance rates were found to be 86% against piperacillin, 85% against ceftazidime, 91% against ceftriaxone and 95% against cephalosporins. 50% of klebsiella strains were resistant to gentamicin and approximately 30% was resistant to amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole.**Conclusion:** Klebsiella infections associated with health care are mainly caused by K. pneumoniae. Low birth weight, early gestational weeks, invasive interventions and underlying severe illnesses are predisposing newborns to klebsiella infections. Multidrug resistance seems a major problem. Mortality is related to the underlying primary disease.**Keywords:** Klebsiella, sepsis, newborn, treatment, multi-drug resistance, mortality

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Nilay HAKAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı  
Orhaniye Mah. Haluk Özsoy Cad. 48000, Muğla

Tel/Phone: 0 (252) 214 13 26, Faks: +90 (252) 211 13 45

E-mail: nhakan@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 02/06/2017

Kabul Tarihi/Accepted: 04/07/2017



**Tablo 2 :** Hastalara uygulanan invaziv girişimler ve yatış tanıları

İnvaziv uygulamalar (n)	Yatış tanıları (n)
PDY + NGS (53)	Preterm (46)
TPN (52)	Respiratuar distres sendromu (17)
Mekanik ventilasyon (15)	Konjenital kalp hastalığı (11)
Göbek kateteri (7)	Nekrotizan enterokolit (8)
Periton diyaliz kateteri (3)	Konjenital malformasyon (6)
İleostomi (2)	Hiperbilirubinemi (5)
Göğüs tüpü (1)	Pnömoni (4)
	Hipoksik iskemik ensefalopati (2)

**PDY:** Periferik damar yolu; **NGS:** Nazogastrik sonda; **TPN:** Total parenteral nütrisyon

Kan kültüründe üreme saptanan olguların 48'inde (%81) *K. pneumoniae*, 6'sında (%10) *K. oxytoca*, 3'ünde (%5) *K. terrigena* ve 2'sinde (%4) *K. ornithinolytica* üredi. Ortalama kan kültürü pozitifliği zamanı postnatal 23.4±25.4 gün; hastanede yatış süresi ise 15.4±17.4 gün idi. Bakteriyemi sırasında olguların %90'nda C-reaktif protein (CRP) düzeyi yüksek bulundu. Lomber ponksiyon otuz olguya (%51) yapıldı; bunlardan sadece birinin (%3.3) BOS kültüründe *K. pneumoniae* üredi. İdrar kültürü gönderilen 23 olgunun (%39) beşinde (%4.3) *K. pneumoniae* üredi.

Çalışmaya alınan klebsiella sepsisli olgulardan 11'i (%19) kaybedildi. Bunlardan 3'ü miadında, 8'i ise preterm doğmuş idi. Kaybedilen term bebeklerin birinde komplet atriyoventriküler septal defekt ve konjestif kalp yetmezliği, diğerinde Pierson sendromu ve retinoblastom varken, başka birinde ise hastaneye getirildiğinde septik şok tablosu vardı. Preterm doğan 8 olgunun 5'i aşırı preterm iken, diğer 3'ü orta derecede preterm idi. İleri derecede preterm olan bebeklerin tümünde RDS tablosu mevcuttu. Orta derecede preterm bebeklerin birinde Pena-Shokeir sendromu ve ventriküler septal defekt, diğerinde mikrovillus inklüzyon hastalığı, başka birinde ise RDS mevcuttu. Kaybedilen olguların birinde meropeneme, diğer ikisinde ise siprofloksasine dirençli klebsiella suşları izole edilmişti.

Klebsiella suşlarının en duyarlı oldukları antibiyotiklerin başlıca meropenem (%97) ve siprofloksasin (%91) olduğu görüldü. Ancak piperasiline %86, seftazidime %85, seftriaksona %91, sefaperozona karşı ise %95 oranlarında direnç saptandı. Klebsiella suşlarının yaklaşık %30'u amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazole, %50'si ise gentamisine dirençliydi. ESBL üreten suşların %74 oranında olduğu belirlendi.

## Tartışma

YYBÜ'nde klebsiella suşlarına bağlı sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara başlıca *K. pneumoniae* neden olmaktadır; diğer klebsiella suşları ile daha az sıklıkla karşılaşmaktadır (12). Benzer şekilde ünitemizde de 8 yıllık süre boyunca en sık karşılaşılan klebsiella suşunun *K. pneumoniae* olduğu görüldü. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon tedavisi, uzun hastanede yatış süresi, invaziv girişimler, TPN uygulamaları ve çoklu antibiyotik kullanılması YYBÜ'nde sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların ortaya çıkışında önemli risk faktörleridir (13). Çalışmamızda olguların %78'i preterm, %76'sı ise düşük doğum ağırlığına sahipti. Ayrıca, olgularımızın %29'unda RDS, %18'inde KKH, %13'ünde ≥evre II NEK ve %10'unda major konjenital anomali mevcuttu. Predispozan faktörler olarak olguların %25'ine mekanik ventilasyon tedavisi,

%88'ine TPN uygulaması ve %90'ına ikiden fazla invaziv işlem yapılmıştı. Buna göre, alta yatan ciddi hastalıklar ve yapılan invaziv uygulamalar klebsiella sepsisinin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır.

Klebsiella suşlarına bağlı enfeksiyonlarda antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Klebsiella suşlarının çoğunun sefalosporinlere dirençli olduğu bildirilmiştir; seftoksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama direnç ESBL üretimi ile ilişkilidir (14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (15), klebsiella suşlarının seftriaksona karşı %75, seftazidime karşı ise %84 oranlarında dirençli oldukları bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde bu ilaçlara karşı direnç oranları sırasıyla %91 ve %85 düzeylerinde idi. Buna karşın çalışmalar arasındaki oranların farklı olması, antibiyotik kullanımlarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmamızda klebsiella suşlarının en duyarlı oldukları antibiyotik meropenem (%97) idi. Ancak son yıllarda tüm dünyada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (KD-KP) suşlarında artış bildirilmiştir (16). KD-KP oranları, CDC National Healthcare Safety Network 2008 verilerine göre ABD'de %3.6-10.8 olarak bildirilirken (17), European Antimicrobial Resistance Surveillance System verilerine göre Avrupa'da %0.6 olarak bildirilmiştir (18). 2010 yılında KD-KP oranları Almanya'da %0.2, İtalya'da ise %15.8 olarak bildirilmiştir. Rakamlar çok değişken olmakla birlikte Güney Avrupa'da KD-KP oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir (17,19). Çiftçi ve ark.'nın ülkemizde yaptığı bir çalışmada ise (20), KD-KP oranının %1 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. 2014 yılında Aktürk ve ark.'nın YYBÜ ve çocuk yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada (21), KD-KP suşları ile kolonizasyon oranlarının sırasıyla %26 ve %3.6 olduğu; kolonizasyondan 10 gün sonra ise hastaların %18'inde enfeksiyon geliştiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, KD-KP suşları için risk faktörlerinin cerrahi işlemler, önceden karbapenem kullanımı ve alta yatan ciddi hastalıklar olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda karbapenem direnci daha sınırlı düzeydeydi. Ancak karbapenem direnci bütün dünyada klinik önemi gittikçe artan bir konu olmaya devam etmektedir.

Kinolon grubu antibiyotikler, gerek hastane gerekse de toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve buna paralel olarak kullanım sıklığı da giderek artan antimikrobiyal ajanlardır. Bu yaygın kullanım sonucunda bu grup antibiyotiklere direnç oranlarının giderek arttığı gözlenmektedir (22). Çalışmamızda da kinolon duyarlılığının karbapenem duyarlılığına göre daha düşük olduğu görüldü (%91'ye karşın %97). Ayrıca kaybedilen bebeklerden bir olguda meropenem direnci olmasına karşın iki olguda siprofloksasin direnci vardı.

KD-KP suşlarının neden olduğu mortalite oranı karbapeneme duyarlı klebsiella suşlarına göre daha yüksektir. KD-KP'nin neden olduğu enfeksiyonlarda mortalite oranının %30-44 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir. Bu mikroorganizmaların etken olduğu bakteriyemide mortalite oranının %72'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir (23). Ancak çalışmamızda kaybedilen olgulardan sadece birinde KD-KP etken idi. Bu olgu postnatal 2 günlük iken solunum sıkıntısı ve septik şok tablosu ile ünitemize yatırılmış, postnatal 4. günde de kaybedilmişti. Özellikle çoklu ilaç direnci olan klebsiella suşlarına bağlı sepsiste mortalite oranı daha yüksektir (24). Ayan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (15), YYBÜ'nde klebsiella sepsisi ile ilişkili mortalite oranının %76 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda mortalite oranı %19 düzeyinde idi. Çalışmamızda KD-KP suşlarının daha düşük oranda görülmesi ve sağlık hizmeti ile ilişkili sepsisin ampirik tedavisinde meropenem kullanılmış olması bizim mortalite oranımızın bu çalışmaya göre neden daha düşük olduğunu açıklayabilir.

Sonuç olarak, intravenöz kateteri olan, mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde klebsiella suşlarına bağlı neonatal sepsis daha sık görülmektedir. Klebsiella suşlarında antibiyotik direnci önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Alttı yatan ciddi hastalığı olan bebeklerde klebsiella sepsisine bağlı mortalite daha sık görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010; 52:50-7.
2. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir Ş, Tünger A, Akısu M ve ark.. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomial sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5:5-9.
3. García C, Astocondor L, Rojo-Bezarez B, Jacobs J, Sáenz Y. Molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producer *Klebsiella pneumoniae* isolates causing neonatal sepsis in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94:285-8.
4. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 2:455-458.
5. Braykov NP, Eber MR, Klein EY, Morgan DJ, Laxminarayan R. Trends in resistance to carbapenems and third-generation cephalosporins among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1999-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:259-68.
6. Ali Abdel Rahim KA, Ali Mohamed AM. Prevalence of Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Clinical Isolates. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7: e17114.
7. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Liñares J et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:53-8.
8. Preterm birth. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> (Accessed June 2017)
9. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr* 1982; 138:331-7.
10. Aydın M, Barut S, Akbulut HH, Ucar S, Orman A. Application of flow cytometry in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2017; 47:184-190.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First, Informational Supplement, 2011; 31:M100-S21.
12. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:589-603.
13. Petros AJ, O'Connell M, Roberts C, Wade P, van Saene HK. Systemic antibiotics fail to clear multidrug-resistant *Klebsiella* from a pediatric ICU. *Chest* 2001; 119:862-6.
14. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-84.
15. Ayan M, Kuzucu C, Durmaz R, Aktas E, Cizmeci Z. Analysis of three outbreaks due to *Klebsiella* species in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 495-500.
16. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1151-61.
17. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA et al; NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996-1011.
18. Strategy for the control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) Hospital Antimicrobial Stewardship Working Group, Health Protection Surveillance Centre (HSPC), Guidelines for antimicrobial stewardship in hospitals in Ireland (2009). Available at: [https://www.hpsc.ie/A-Z/Microbiology/Antimicrobial Resistance /InfectionControlandHAI/Guidelines/](https://www.hpsc.ie/A-Z/Microbiology/Antimicrobial%20Resistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/) (accessed May 2017)
19. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:159-77.
20. Çiftçi İH, Karakeçe E, Aşık G, Demiray T, Er H. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında Oxa-48 ve KPC varlığının araştırılması. *Ankem Derg* 2013; 27:49-54.
21. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Aydın D, Cihan R, Ozdemir A et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. *Braz J Infect Dis* 2016; 20:134-40.
22. Gülay Z. Kinolonlarda dieneç problem. *ANKEM Derg* 2002; 6:232-7.
23. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control* 2012; 40:421-5.
24. Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos U, Velázquez M et al. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3193-6.