

# Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında İmipenem, Meropenem ve Sefoperazon-Sulbaktamin Etkinliği\*

INVITRO ACTIVITIES OF MEROPENEM, IMIPENEM, AND CEFOPERAZONE-SULBACTAM AGAINST EXTENDED- SPECTRUM BETA-LACTAMASE-PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS

Aslı Gamze ŞENER\*, Ayşe YÜCE\*\*

1. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü\*  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Hastane kökenli *Klebsiella pneumoniae* izolatları arasında, genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere karşı giderek artan oranda direnç gözlenmektedir. Bu çalışmanın amacı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (extended-spectrum beta-lactamase; ESBL) üreten *K. pneumoniae* suşlarında karbapenemler ve sefoperazon-sulbaktam etkinliğinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya alınan 159 suşun, 62'sinde (%39) çift disk sinerji testi ile ESBL üretimi saptanmıştır. Daha sonra bu suşlar üzerinde imipenem, meropenem ve sefoperazon-sulbaktamin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri NCCLS önerilerine uyularak mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi.

**Bulgular:** İmipenem ve meropenemin, ESBL üreten suşlara karşı etkin antibakteriyel ajanlar olduğu (direnç % 0), sefoperazon-sulbaktamin da %16 direnç oranı ile etkin bir antibakteriyel olduğu görüldü.

**Sonuç:** Sonuç olarak genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere ve beta-laktamlara dirençli *K. pneumoniae* infeksiyonlarında karbapenemler ile sağaltımın yararlı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** *Klebsiella pneumoniae*, imipenem, meropenem, sefoperazon-sulbaktam, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

## SUMMARY

**Objective:** Resistance to extended-spectrum cephalosporins is observed at increased frequency among nosocomial isolates of *Klebsiella pneumoniae*. The aim of the present study was to evaluate the activity of carbapenems and cefoperazone-sulbactam against strains which were confirmed to produce extended-spectrum beta-lactamase(ESBL).

**Material and method:** ESBL-producing strains were determined with double disc synergy test. ESBL production was detected in 62 of 159 strains (39%). The minimal inhibitory concentrations (MIC) of these strains for imipenem (IPM), meropenem (MPM) and cefoperazone-sulbactam were determined by using microdilution method according to NCCLS recommendations.

**Results:** Meropenem and imipenem were the most effective drugs against ESBL-producing strains, (resistance rate 0%) and also cefoperazone-sulbactam was also detected to be an effective drug (resistance rate 16%).

**Conclusion:** We conclude that carbapenems are highly effective on *Klebsiella pneumoniae* strains that are resistant to extended-spectrum cephalosporins and

Aslı Gamze ŞENER  
1. Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik  
Mikrobiyoloji Bölümü

\* 15. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

beta-lactams and they may be useful for the treatment of infections of these microorganisms.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*, imipenem, meropenem, cefoperazone-sulbactam, extended spectrum beta-lactamases.

Hastane kaynaklı infeksiyon veya kolonizasyon etkeni olarak sıklıkla izole edilen *Klebsiella* suşları beta-laktamazları nedeniyle sağaltım gücü tablolara neden olmaktadır. Sefotaksim, seftazidim ve seftriakson gibi oksiminosefalosporinlere ve aztreonam gibi monobaktamlara karşı direnç gelişimine neden olan genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (Extended Spectrum Beta Lactamase; ESBL) predominant olarak *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*'de bulunmaktadır (1,2). Epidemiyolojik çalışmalar ESBL üreten ve çoklu antibiyotik direnci saptanan *K.pneumoniae* kökenleri ile infeksiyon ve/veya kolonizasyon sıklığında artış olduğunu göstermektedir (3-8). Bu nedenle dirençli kökenlerin klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından saptanarak sağaltımın yönlendirilmesi ile karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörü katkılı üçüncü kuşak sefalosporinler gibi direncin henüz az görüldüğü antibiyotiklerin ampirik sağaltımda kullanılması büyük önem taşımaktadır.

Bu amaçla çalışmamızda çift disk sinerji testiyle *K.pneumoniae* suşlarının ESBL üretimi belirlenerek, enzim üreten suşların imipenem, meropenem ve sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

**Bakteri suşları:** Çalışmaya çeşitli klinik örneklerden soyutlanan hastane kaynaklı infeksiyon etkeni 159 *Klebsiella pneumoniae* suşu alındı.

**Antibiyotik duyarlılık testleri:** Suşların ESBL üretimi çift disk sinerji yöntemi ile belirlendi. ESBL üreten suşların imipenem, meropenem ve sefoperazon-sulbaktama karşı duyarlılıkları NCCLS'e göre mikrodilüsyon yöntemi ile incelenerek minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptandı (9). İmipenem ve meropenem için 4 µg/ml, sefoperazon-sulbaktam için 16 µg/ml, duyarlılık sınırı olarak alındı (9). Kontrol olarak *E.coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı.

ESBL üretiminin araştırılmasında çift disk sinerji yöntemine göre beta-laktam / beta-laktamaz inhibitörü

(amoksisilin-klavulanat; AMC) aztreonam, seftotaksim ve seftazidim diskleri, AMC ortada, diğerleri merkezden merkeze uzaklık 30 mm olacak şekilde yerleştirildi. 37°C'de 18 saat inkübasyon sonrası AMC diskinde doğru genişleme olması ESBL üretiminin göstergesi olarak değerlendirildi (4).

#### BULGULAR

Çalışmaya alınan 159 *K.pneumoniae* suşunun 62'sinde (%39) ESBL üretimi saptandı. Bu suşlar arasında imipenem ve meropeneme duyarlılık oranı %100 (62/62), sefoperazon-sulbaktama ise %84 (52/62) olarak bulunmuş olup MİK değerlerine göre suşların dağılımı Tablo I'de görülmektedir. Buna göre ESBL üreten *K.pneumoniae* izolatlarında imipenem ve meropenemin en etkin antibiyotikler olduğu, sefoperazon-sulbaktaminin de düşük direnç oranı ile önemli bir etkinliğe sahip olduğu görüldü.

#### TARTIŞMA

Hastane kaynaklı *Klebsiella* infeksiyonları başlıca genusun en önemli türü olan *K.pneumoniae* tarafından oluşturulmaktadır. 1970'lerde aminoglikozide dirençli *Klebsiella* infeksiyonları korkutucuyken 1982'den beri ESBL üreten *Klebsiella* suşları sağaltımda güçlükler neden olmaktadır (4). Bu suşların 3.kuşak sefalosporinler veya aztreonam MİK değerlerinde 2µg/ml veya daha fazla bir artış olmaktadır (10). Bu nedenle ESBL üreten *K.pneumoniae* suşlarının saptanarak direnç paterninin belirlenmesi, özellikle ampirik sağaltım yaklaşımları için büyük önem taşımaktadır. Bazı çalışmalar bu suşlarda, karbapenem grubuna %100 duyarlılıktan söz etmektedir (10,11). Sefoperazon sulbaktam da yüksek duyarlılık oranı ile ampirik sağaltım için uygun bir antibakteriyel olarak görülmektedir (3,12). Bu nedenle çalışmamızda hastane kökenli infeksiyonlardan soyutlanan 159 *K.pneumoniae* suşunun ESBL üretimi araştırılmış ve ESBL üreten suşların imipenem, meropenem ve sefoperazon-sulbaktama duyarlılığı incelenmiştir. Bu antibiyotikler arasında imipenem ve meropenemin %100 duyarlılık oranı ile en etkin antibiyotikler olduğu, sefoperazon-

sulbaktaminin da %84 duyarlılık oranı ile etkin antibiyotikler arasında sayılabileceği saptanmıştır. Ülkemizde 1999 yılı içinde yapılmış olan çalışmalarda (13-18) sefoperazon-sulbaktam ve karbapenem grubuna karşı yüksek bir duyarlılık oranı olduğu bildirilmektedir (Tablo II). Yücesoy ve ark. (19) tarafından yapılan bir çalışmada ise *K.pneumoniae* suşlarındaki yüksek imipenem direncinin (%75) çalışılan suş sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sefoperazon-sulbaktam ampirik sağaltımda iyi bir seçenek olmasına karşın ESBL üreten bazı *K.pneumoniae* suşlarında aşırı ESBL üretimi nedeniyle beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine karşı duyarlılık azalmaktadır (8). Çin'de yapılan bir çalışmada ise %95'e yaklaşan bir duyarlılıktan söz edilmektedir (12). Sefoperazon, Enterobacteriaceae üyesi gram-negatiflerin beta-laktamazlarına karşı diğer sefalosporinlerden daha stabildir ve sulbaktam ile kombinasyonu ESBL üreten *K.pneumoniae* suşlarının oluşturduğu akut ve kronik infeksiyonların sağaltımında önemli bir alternatifür (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada (11) meropenemin monomik -

robiyal ya da polimikrobiyal infeksiyonlarda etkin bir ampirik sağaltım ajanı olduğu bildirilmektedir. İmipenem ve meropenem dünyanın farklı bölgelerinde yapılmış çalışmalarda ESBL üreten *K.pneumoniae* suşları için düşük MİK değerleri ile etkin sağaltım seçenekleri olarak önerilmektedir (10, 11,20).

Bakteriyel direnç, hastane kökenli suşlar tarafından sebep olunan ve giderek artan sayıda görülen infeksiyonların sağaltımını tehdit eden önemli bir sorundur. Hastane infeksiyonları içinde çoklu dirençli *K.pneumoniae* infeksiyonları da önemli bir yer tutmaktadır. Bu olgularda da imipenemin etkin bir terapötik olduğu bildirilmektedir (21). Çoklu dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarına karşı etkin bu gruptan yeni bir antibakteriyel ajan olmadığından, karbapenemler belki de önümüzdeki birkaç yıl içinde artarak kullanılacaktır (22). Karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* varlığının bildirilmesi önemli bir uyarı olarak dikkatimizi çekmektedir (22). Ancak çalışmamızın sonucunda ESBL üreten *K.pneumoniae* suşları için karbapenemler ve sefoperazon-sulbaktamin ampirik sağaltımda uygun antibakteriyel ajanlar olduğu görülmektedir.

Tablo I. ESBL üreten *K.pneumoniae* suşlarında imipenem, meropenem ve sefoperazon-sulbaktamin MİK değerleri ve suşların dağılımı

MİK(µg/ml)	256	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	% direnç
Imipenem										25	33	4	0
Meropenem										23	36	3	0
Sefoperazon+ Sulbaktam		1	9				29	10	13				16

Tablo II. *Klebsiella* suşlarının duyarlılık oranları ile ilgili çalışmalar

	% direnç oranları		
	Imipenem	Meropenem	Sefoperazon-sulbaktam
Kılıç ve ark. (13)	0	0	-
Ulutürk ve ark. (14)	0	-	-
Kılıç ve ark. (15)	0	0	17
Şimşek ve ark. (16)	12	-	-
Yousefi Rad ve ark. (17)	-	0	-
Çetin ve ark. (18)	1.26	1.28	-

#### KAYNAKLAR

1. Wenzel RP. Dynamics of hospital-acquired infection. Murray P, Baron E, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology ASM Press, Washington DC: 1995; 169-181
2. Vereauteren E, Descheemaeker P, Leven M, et al. Comparison of screening methods for detection of extended spectrum beta-lactamase and their prevalence among blood isolates of Escherichia coli and Klebsiella spp. in a Belgian teaching hospital. J Clin Microbiol 1997;35: 2191-2197
3. Decre, Gachot B, Lucet JC, Arlet G, Berezin EB, Regnier B. Clinical and bacteriologic epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of Klebsiella pneumoniae in medical intensive care unit. Clin Infect Dis 1998;27: 834-844.
4. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin. Microbiol Rev, 1998;11:589-603.
5. Gouby A, Neuwirth C, Bourg G, et al. Epidemiological study by pulsed-field gel electrophoresis of an outbreak of extended spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a Geriatric Hospital. J Clin Microbiol 1994;32:301-305.
6. Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis 1996;22:430-436.
7. Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby G. Detection of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli strains producing extended-spectrum beta-lactamases. J Clin Microbiol 1994;32:691-696.
8. Piroth L, Aube H, Doise JM, Martin MV. Spread of extended-spectrum-beta lactamase-producing Klebsiella pneumoniae are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin Infect Dis 1998;27:76-78.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) document M7A4. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, fourth edition; approved standard Villanova Pa, 1997;17:2.
10. Jan IS, Hsueh PR, Teng IJ, Ho SW, Luh KT. Antimicrobial susceptibility testing for Klebsiella pneumoniae isolates resistant to extended-spectrum beta-lactam antibiotics, J Formos Med Assoc 97;1998:661-666.
11. Pitkin D, Sheikh W, Nadler H. Comparative in vitro activity of meropenem versus other extended-spectrum antimicrobials against randomly chosen and selected resistant clinical isolates tested in 26 North American Centers. Clin Infect Dis 1997;24:238-248.
12. Jia-tai L, Yuan L, Jie H, et al. Sulbactam-cefoperazone versus cefotaxime for the treatment of moderate to severe bacterial infections: results of a randomized, controlled clinical trial. Clin Infect Dis 1997;24:498-505.
13. Kılıç D, Kuzucu Ç, Erdinç FÇ, Tülek N, Acar N. Hastane infeksiyon etkeni olan suşların antibiyotik duyarlılıkları. Klimik 99 programı ve özet kitabı 1999; 151.
14. Ulutürk R, Soysal HF, Sander S, Boztaş Z, Eren G, Fincancı M. Üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan gram olumsuz bakterilerde antibiyotik direnci. Klimik 99 program ve özet kitabı 1999;205.
15. Kılıç H, Karahan M, Karabiber N, Akıncı E. Yoğun bakım hastalarının çeşitli klinik örneklerinden izole edilen gram-negatif basillerin antibiyotik duyarlılığı. Klimik 99 Program ve Özet kitabı 1999;206.
16. Şimşek F, Dinç E, Kaya H, Pekok V, Önler Y, Yıldırım T. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen gram negatif bakterilerin E test yöntemi ile antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Klimik 99 Program ve özet kitabı 1999;210.
17. Yousefi Rad A, Arslantürk A. Meropenem ofloksasin ve sefepimin bazı gram negatif bakterilere etkisi. Klimik 99 Program ve özet kitabı 1999;213.
18. Çetin B, Gül M, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni gram negatif enterik basillerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Klimik 99 Program ve özet kitabı 1999;220.
19. Yücesoy M, Yuluğ N. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan soyutlanan gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesi. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 1998;1:17-21.
20. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med

- 1993;119:353-358.
21. Medeiros AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America. *Ann Intern Med* 1993;119:428-429.
22. Ahmad M, Urban C, Mariano N, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* *Clin Infect Dis* 1999;29: 352-355.