

Nozokomiyal Patojen Olarak *Klebsiella* Türlerinin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Dr. Hakan AYDOĞAN*,
Dr. Ahmet BAŞUSTAĞLU*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Klebsiella türleri, çoğu klinisyen tarafından tedavi edilmediği zaman yüksek fatalite oranına sahip, ciddi piyozjenik infeksiyonlara bağlı olarak gelişen toplumsal kaynaklı bakteriyel pnömoni nedeni olarak bilinmektedir.

Fırsatçı patojenlerden olan *Klebsiella* türleri primer olarak hospitalize edilmiş ve diabetes mellitus veya kronik pulmoner obstrüksiyon gibi hastalığı olan immünkompromize bireylerde görülmektedir. Nozokomiyal *Klebsiella* infeksiyonlarının çoğu, genusun en önemli türleri olan *Klebsiella pneumoniae* ve *K. oxytoca* kaynaklıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da, *Klebsiella* türlerinin nozokomiyal bakteriyel infeksiyonların %8'inin nedeni olduğu düşünülmektedir (1).

Üriner sistem *Klebsiella* infeksiyonlarının en çok görüldüğü yerdir ve tüm nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının %6-17'sinden sorumlu olup nefropatik mesaneli veya diabetes mellituslu gibi spesifik hasta gruplarında daha fazla insidans göstermektedir. Nozokomiyal gram-negatif bakteremilerde *Klebsiella*, *E. coli*'den sonra en sık görülen bakteri türüdür. Özellikle geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten suşlara

bağlı çoğul antimikrobiyal dirençli suşların gittikçe artan oranda karşımıza çıkması *Klebsiella* infeksiyonlarına ilgiyi arttırmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Klebsiella türlerinin iki tür doğal yerleşim yeri vardır. Bunlardan biri, su yüzeyleri, lağımalar, toprak ve bitkilerden oluşan çevredir. Diğer yandan insanlar, atlar veya domuzların mukozal yüzeylerine kolonize olurlar. *K. pneumoniae* insanların nazofarenks ve intestinal yollarında saprofit olarak bulunur. Gaitadan yakalanma oranı %5-38 oranında değişirken bu oran nazofarenkste %1-6'dır. Genellikle bu bölgelerde floranın geçici üyeleri olarak kabul edilirler (1).

Bu taşıyıcılık oranları hastane ortamında değişiklik gösterirler. Hastanede kalma süresinin uzamasına bağlı olarak kolonizasyon oranı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda hospitalize hastalardaki taşıyıcılık oranları, gaitada %77, farinkste %19, hastaların ellerinde ise %42 oranında bulunmuştur. Yüksek orandaki nozokomiyal *Klebsiella* kolonizasyonunun, hastanede alınan önlemlerden çok antibiyotik kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Yapılan bir çalışmada hastanede iki haftalık bir kalış süresinden sonra *Klebsiella* kolonizasyon oranında 2-4 kat artış saptanmıştır (1). Bu artış primer olarak özellikle çoklu veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda görülmektedir. Ayrıca hastanedeki *Klebsiella* suşlarına karşı çoklu direncin görülmesinden, yaygın antimikrobiyal tedavilerin uygulanması sorumlu tutulmaktadır (2). Kontrol-

lü antibiyotik kullanımı ile bu tür istenmeyen yan etkiler azalacağından profilaksi ve empirik tedavi amaçlı yanlış antibiyotik kullanımını engelleyecek yeni stratejilerin geliştirilmesi istenmektedir.

Kan ürünleri, medikal aletlerin kontaminasyonu, hastaların gastrointestinal sistemleri ile hastane personelinin elleri infeksiyonun yayılmasında önemli kaynaklardır (3,4).

İngiltere’de 1983-1991 yılları arasında görülen 145 epidemik nozokomiyal infeksiyonların 13’ünün nedeninin *Klebsiella* olduğu bildirilmiştir. *Klebsiella* türleri endemik hastane infeksiyonlarının %8’inden, epidemik salgınların ise %3’ünden sorumludur (1).

Özellikle çoklu dirençli suşların neden olduğu epidemik hastane infeksiyonlarından korkulmaktadır. 1970’li yıllarda bu suşların çoğu aminoglikozid dirençli *Klebsiella* suşları iken, 1982’den itibaren geniş spektrumlu sefalosporinlerde dirence neden olan ESBL üreten suşlar gelişmiştir (1,5-7). Bu direncin en önemli özelliği seftazidim direncinin hem *K. pneumoniae* hem de *K. oxytoca* izolatlarında görülmesidir (8). Avrupa’da *Klebsiella* suşlarının beta-laktamazları genellikle SHV-5 tipi iken ABD’de TEM-10 ve TEM-12 daha yaygın olarak görülmektedir (10-14). “National Nosocomial Infection Study System”de test edilen, *K. pneumoniae* suşlarının %5’inin ESBL pozitif izolatlar olduğu rapor edilmiştir (9). Avrupa’da ise bu oran daha yüksektir. Fransa ve İngiltere’de yapılan bir çalışmada *Klebsiella* suşlarının %14-16’sının ESBL üreten suşlar olduğu ortaya konmuştur (15). Belirgin bölge ve hastanelerde bu oran %25-40’a ulaşabilmektedir. Ülkemizde Kuzucu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında ESBL direnci %61.8, Gülay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %88.6, Akata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %44 oranında bulunmuştur (16). Rutin laboratuvarlarda kullanılan konvansiyonel disk difüzyon kriterlerinin yetersiz olması nedeni ile seftazidime dirençli suş insidansının beklenenden daha az olduğu düşünülmektedir.

ESBL’ler genellikle plazmid kaynaklıdır. Bu plazmidler, *Enterobacter*’lerin çeşitli türleri arasında kolay geçiş gösterebildiklerinden dirençli genlerin birikimi, çoklu direnç plazmidleri içeren suşlarda sonlanmaktadır. Bu suşların görülmesine neden olabilecek risk faktörleri arasında, hastanede kalma süresinin uzun olması ve invaziv

girişimlerin uygun yapıp yapılmadığı konusu yer almaktadır. ESBL üretimi sıklıkla antibiyotiklere karşı çoklu direnç ile ilişkilendirildiğinden, terapötik seçenekler sınırlı hale gelmiştir. Bununla birlikte, ESBL üreten *Klebsiella* suşlarının karbapenemlere duyarlı olduğu görülmektedir. Ancak imipeneme direnç gösteren ESBL pozitif *K. pneumoniae* suşları izole edilmiştir. Bu suşların plazmid kaynaklı AmpC-tip β -laktamaza sahip oldukları bilinmektedir (17).

Klebsiella’nın nozokomiyal yayılımının engellenmesi için çeşitli önlemlerin alınmasının gerekliliği her zaman akılda tutulmalıdır. Üriner kateterlerin uygun kullanımı, uygun intravenöz girişimler, aletlerin uygun kullanımı ve korunması ve ellerin iyi şekilde yıkanması gibi temel epidemiyolojik standartların hepsi nozokomiyal *Klebsiella* infeksiyonlarının yayılmasını engellemeye yardımcı faktörlerdir. Diğer önlemlerden biri de hastanelerde yanlış ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesidir. Ayrıca korunma ve nozokomiyal *Klebsiella* infeksiyon oranlarının kontrolü için nozokomiyal infeksiyon sürveyansı gerekmektedir.

***Klebsiella* Genusunun Taksonomisi**

Tıbbi öneme sahip *Klebsiella* türleri yaptıkları hastalıklara göre *K. pneumoniae*, *K. ozoenae*, *K. rhinoscleromatis* şeklinde 3’e ayrılmıştır. Zaman içinde 3 ana klasifikasyon ortaya konmuştur (Cowan, Bascomb ve Qrskov) (1) (Tablo 1).

1980’lerin başlarında daha önce *Klebsiella* benzeri mikroorganizmalar olarak adlandırılan çevreden elde edilen *Klebsiella* izolatları, geçici olarak taksonomide yer almaya başlamışlardır (J, K, L ve M grupları). Bu gruplar 4 yeni türün ortaya çıkmasına neden olmuştur. *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*, *K. planticola* ve *K. trevisanii* (1). 1986 yılında son iki tür DNA zincirlerindeki benzerlik nedeniyle tek bir tür içinde birleştirilmiştir (*K. planticola*) (1).

K. terrigena ve *K. planticola*’nın su, bitki ve toprakta bulunduğu bilinmesine rağmen, yakın zamanda klinik örneklerden izole edildiği rapor edilmiştir (18). Bu bulgular ışığında özellikle *K. planticola*’nın *Klebsiella* türlerinin klinik izolatları arasında %3.5-18.5 gibi yüksek bir orana sahip oldukları gözlenmiştir. Bu izolatların yarısından fazlası solunum sistemi sekresyonlarından elde edilmiştir. Diğer izolatlar arasında yara ve idrar izolatları yer almaktadır (19). Bu nedenle gün-

Tablo 1. *Klebsiella* Genusunun Farklı Taksonomik Sistemlere Göre Tür Sınıflandırılması (1).

Sınıflandırma		
Cowan	Bascomb	Qrskov
<i>K. aerogenes</i>	<i>K. aerogenes/oxytoca/edwardsii</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>subsp. pneumoniae</i> <i>subsp. ozaenae</i> <i>subsp. rhinoscleromatis</i>
<i>K. edwardsii</i> <i>subsp. edwardsii</i> <i>subsp. atlantae</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>sensu stricto</i> <i>sensu lato</i>	<i>K. oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>		
<i>K. ozaenae</i>	<i>K. ozaenae</i>	<i>K. terrigena</i>
<i>K. rhinoscleromatis</i>	<i>K. rhinoscleromatis</i> <i>K. "isimlendirilmeyen grup"</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>K. planticola</i> <i>K. ornithinolytica</i>

müzde *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*'ya ek olarak in-
sanda infeksiyonlara neden olabilen üçüncü bir
Klebsiella türü ortaya çıkmış olarak görülmektedir.

***Klebsiella* Türlerinin Ayrımı**

Klebsiella türleri genellikle biyokimyasal özel-
liklerine göre tanınır ve ayrılırlar. Enterobacteri-
ceae familyasından gram-negatif, hareketsiz, ge-
nellikle kapsüllü, basil tarzında bakterilerdir. Li-
zin dekarboksilaz pozitif, ornitin dekarboksilaz
negatiftir. Voges Proskauer testi genellikle poziti-
ftir. *Klebsiella* türleri arasındaki farklar Tablo
2'de verilmiştir (1).

Biyotiplendirme

Biyotiplendirme geniş panelli biyokimyasal
testler yapılmasına dayanmaktadır. Bu yöntem
epidemiyolojik olarak optimal donanımı olma-
yan küçük laboratuvarlar için kullanılabilir
pratik bir yöntemdir. Biyotiplendirme sadece bi-
linen klasik testler kullanılarak (Tablo 2) veya
API 20E gibi ticari sistemler ile yapılabilir (1).

Serotiplendirme

Serotiplendirme asıl olarak kapsül antijeni-
nin tespitine dayanır. *Klebsiella* genellikle koloni-
lere mukoid görünümü veren iyi gelişmiş poli-
sakarid kapsülüne sahip olup 82 kapsül antijeni
tanımlanmıştır. Bunlardan 77'si uluslararası
kapsül antijen şemasının temelini oluşturmaktadı-
r. *Klebsiella* O antijen tipi olarak 12 farklı antijen
tanımlanmış olmasına rağmen sınıflandırmaları

ısıya dayanıklı kapsüllerin engellemeleri nede-
niyle zordur. Bunun tersi olarak kapsül tiplendi-
rilmesi çoğu klinik izolatın ayrılmasında kullanıl-
labilmektedir. Bu metodun sakıncası 77 kapsül
tipi arasında çok sayıda görülen serolojik çapraz
reaksiyonlardır. Ayrıca uzun zaman gerektirmek-
tedir. Zayıf reaksiyonlar gözlemlendiğinde yorumla-
mada hatalar olabilmektedir. Kapsül tiplendir-
menin, biyokimyasal tiplendirme, bakteriosin
tiplendirme ve de faj tiplendirmesi tek başına
özel koşullar dışında epidemiyolojik araştırma
için yeterli değildir. Biyotiplendirme ile kapsül
tiplendirmenin kombine kullanımı, çok sayıda
biyotipin ayrımını sağlamaktadır (1).

Faj Tiplendirmesi

Klebsiella'ların faj tiplendirmeleri ilk olarak
1960'lı yıllarda başlamıştır. Kolaylıkla uygulanabi-
bilir ve değerlendirilebilir olmasına rağmen,
%19-67 gibi düşük tiplendirme oranı göstermektedir
(1). Kapsül tiplendirme yöntemine alternatif bir
yöntem olmadığından yaygınlaşmamış olup, se-
konder yöntem olarak serolojik testlerle birlikte
kullanımı yararlıdır (5).

Bakteriosin Tiplendirmesi

Çoğu araştırmacı tarafından önerilen bir tek-
niktir. Bir izolat ya özgün indikatör suşları inhibe
etme yeteneği ile veya bir grup üretken suş gru-
bu tarafından sentezlenen bakteriosinlere du-
yarlılığı ile karakterize edilir (1).

Tablo 2. *Klebsiella* Türlerinin Biyokimyasal Reaksiyonları (19).

Özellikler	<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>K. oxytoca</i>	<i>K. terrigena</i>	<i>K. planticola</i>	<i>K. ornithinolytica</i>
	<i>subsp. pneumoniae</i>	<i>subsp. ozanae</i>	<i>subsp. rhinoscleromatis</i>				
İndol	-	-	-	+	-	D	+
Ornitin dekarboksilaz	-	-	-	-	-	-	+
Lizin dekarboksilaz	+	D	-	+	+	+	+
Pektat degranülasyonu	-	-	-	+	-	-	-
Laktozdan gaz oluşumu	+	-	-	-	-	-	-
10°C'de üreme	-	-	-	+	+	+	+
D-melezitozdan asit oluşumu	-	-	-	D	+	-	-
L-sorbozdan asit oluşumu	D			+	+	+	
m-hidroksibenzoat oluşumu	-	-	-	+	+	-	-
Hidroksi-L-proline oluşumu	D			D	D	+	
Malonat oluşumu	+	-	+	+	+	+	+
Metil kırmızısı testi	-	+	+	-	+	D	+
Voges-Proskauer reaksiyonu	+	-	-	+	+	+	+

(D) Değişken, (+) Pozitif, (-) Negatif

Moleküler Tiplendirme Yöntemleri

Moleküler tiplendirme yöntemleri halen başlangıç noktasındadır. İlk tanımlamalar, plazmid profilleri, ribotipler, multi lokus enzim analizleri ve pulsed-field jel elektroforezi üzerinedir (5,20-25). Bu yöntemlerin karşılaştırılması standardizasyon eksikliği nedeni ile zordur.

Klebsiella'nın Patojenite Faktörleri

"Patojenite faktörü" terimi ile "virulans faktörü" terimi bazı yazarlar tarafından aynı olarak kullanılırken bazıları tarafından farklı yorumlan-

mıştır (1). Bu makalede patojenite; hastalık oluşturma yeteneği anlamında, virulans ise herhangi bir bakteri türünün patojenite derecesinin ölçümü anlamında kullanılmıştır.

Klebsiella patojenitesinde hayvan modellerinin kullanımı, in vitro çalışmalardan elde edilemeyen temel bilgilerin elde edilmesini sağlamıştır. Özellikle hayvan modelleri üriner sistem infeksiyonlarında *Klebsiella* virulans faktör çalışmalarının ortaya konması sağlamıştır. *Klebsiella* patojenitesinde 5 adet faktör vardır.

Kapsüler Antijenler

Klebsiella'nın genellikle asidik polisakkaritlerden oluşan belirgin bir kapsülü vardır. Kapsüller, yapısında 4-6 şeker ve sıklıkla üronik asit bulunan tekrarlayan alt ünitelerden oluşmuştur ve 77 serolojik tipi vardır. Kapsüler yapı *Klebsiella*'nın virulansında temel teşkil etmektedir. Kapsüler form, bakterinin yüzeyini kalın bir tabaka halinde kaplayan fibrilöz yapıdan oluşmuştur. Bu yapı bakteriyi bir yandan fagositozdan korurken diğer tarafından bakterinin bakterisidal serum faktörleri tarafından öldürülmesini engellemektedir. Olayın tahmini moleküler mekanizması aktivasyon inhibisyonu veya özellikle C3b komplemanı olmak üzere kompleman komponentlerinin alınımının engellenmesinden oluşmaktadır (1).

Klebsiella kapsül polisakkaridlerinin antifago-sitik aktivitelerinin yanısıra in vitro olarak makrofajların fonksiyonel kapasitelerini ve farklılaşmalarını engelledikleri rapor edilmiştir. Bunun ötesinde yüksek dozlarda *Klebsiella* kapsüler polisakkaridinin (CPS) immünolojik paralizi oluşturabilecekleri, farelerde doza bağımlı olarak, spesifik kapsüler antijene karşı antikor üretiminde azalma olduğu şeklinde gösterilmiştir (1).

Farelerde deneysel olarak oluşturulan deri lezyonlarında *Klebsiella* suşlarının K1, K2, K3 serotipleri, diğer kapsül tiplerine göre daha fazla virulandır. Daha önce ortaya konan *Klebsiella* serotipleri ile infeksiyonun yeri veya klinik semptomlar arasındaki korelasyon çelişkilidir. Her çalışmada farklı kapsüler tipin belirleyici olduğu rapor edilmektedir. Serotiplerdeki coğrafi değişiklikler bu karışıklığı açıklayabilir. Bununla birlikte çoğu raporda üriner sistem infeksiyonu, pnömonisi veya bakteremisi olan hastalardan izole edilen suşların K2 serotipi olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, K2 suşu dünya çapında insan klinik izolatları arasında en çok görülen izolat iken çevrede en nadir izole edilen suştur (1).

PİLİ (FİMBRİA)

İnfeksiyöz süreçteki ilk kritik basamak mikroorganizmanın, konak mukozal yüzeyine mümkün olduğunca yaklaşmasını gerektirmektedir. Bu olay da en iyi aderens ile sağlanmaktadır. Enterobacteriaceae'larda adesiv özellikler genellikle değişik türdeki pililer yardımıyla olmaktadır (Fimbria). Pililer bakterinin yüzeyindeki nonflageller filamentöz oluşumlardır. Bu yapılar 10 µm

boyunda 1-11 nm çapında olup 15-26 kDa moleküler ağırlığında polimerik globuler protein alt ünitelerinden (pilin) oluşmaktadır (1).

Tip 1 (Genel) Pili

Üriner sistem infeksiyonlarının patogenezindeki rolü çoğunlukla *E. coli* üzerindeki çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, *K. pneumoniae*'da hayvan modelleriyle açıklanmıştır. Tip 1 pililer primer olarak alt üriner sistem infeksiyonlarının patogenezi ile ilgili olsa da aynı zamanda piyelonefritlerin patogenezinde de rol alırlar. Piyelonefritlerde proksimal tübül hücrelerine bağlandıkları gösterilmiştir. Tip 1 fimbrialar ayrıca idrarda veya tükürkte bulunan Tamm-Horsfall proteini gibi çözünür mannozil içeren glikoproteinlere bağlanma yeteneğine sahiptir. Bu bulgular Tip 1 pililerin bakterinin ürogenital ve solunum sistemine kolonizasyonunda rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bakterinin solunum sistemine adezyonu üst solunum yolunda kolonizasyon direncinin bozulmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda fakültatif bakterinin proliferasyonu gelişmektedir. Bu bozulma özellikle uzun süreli mekanik ventilasyondaki hastalarda pnömoni gelişimi ile sonuçlanabilmektedir (1).

Tip 3 Pili

Diğer fimbriyalardan farklı olarak sadece taninin ile muamele edilmiş olan eritrositi aglutine ederler. Adının; mannoz dirençli *Klebsiella* benzeri hemaglutinasyon olmasına ve (MR/K-HA) bu fimbrial pilinin sadece *Klebsiella* tarafından sentez edildiği ortaya konmuş olmasına rağmen, daha sonraki çalışmalar Tip 3 pilinin birçok enterik türlerde de görüldüğünü ortaya koymuştur. Üstelik, serolojik çalışmaların antijenik çeşitlilik göstermesinden dolayı, Tip 3 pilinin *Enterobacter*'lerin tüm türlerinde tanı koydurucu olmadığı görülmektedir (1). Tip 3 piliye sahip *K. pneumoniae* suşları endotelial hücrelere, solunum sisteminin epiteline ve üroepitelial hücrelere yapışır (25). Bu pililer bakterinin böbreklerde tübül bazal membranlara, Bowman kapsüllerine ve renal damarlara adezyonuna aracılık eder. Fimbrial tipin patojenik süreçteki yolu tam anlamıyla bilinmemektedir. Günümüze kadar, Tip 3 MrkD hemaglutinin ile hastalık arasındaki ilişkiyi kanıtlayacak tek bulgu Tip 3 pilinin *Providencia stuartii*'nin neden olduğu katater ile ilgili bakteriüri-lerde ortaya çıkışının gözlenmiş olmasıdır (1).

Kısa zaman önce 3 yeni *Klebsiella* adezini rapor edilmiştir. Bu adezin tipi insanda diyareye

neden olan *E. coli* suşlarındaki CS31-A adeziv protein ile benzerlik gösterir gibi olup K88 adezin grubuna aittir (27). Eldeki veriler insan bağırsağındaki CF29K'nın CS31A'nın genetik belirleyici özelliklerinin *E. coli*'den *K. pneumoniae* suşlarına aktarılmasının bir ürünü olduğunu göstermektedir. Belirgin bir aderens örneği, kapsül benzeri ekstraselüler materyal birleşiminden oluşmuş gibi görünen yeni bir *Klebsiella* adezininin aracılık ettiği barsak hücrelerine kütleli adezyon ile karakterizedir. Sözü edilen iki adezin nonfimbriyal iken, insan bağırsağındaki üçüncü bir kolonizasyon faktörü KPF-28 olarak adlandırılan yeni bir fimbriyalıdır (28). İlgililiği ise bu fimbriyalı tipin CAZ-5/HV-4 tipindeki ESBL üreten *K. pneumoniae* suşlarında bulunmasıdır.

SERUM DİRENCİ ve LİPOLİSAKKARİD

Konağın, yayılan mikroorganizmaya karşı gösterdiği ilk savunma mekanizması polimorfonükleer lökositlerce oluşturulan fagositozun yanı sıra, serumun bakterisidal etkisidir. Patojenik mikroorganizmalar konak savunmasına karşı serumun bakterisidal etkisinden kaçmak için çeşitli stratejiler geliştirirler. Çoğu kommensal gram-negatif bakteriler patojenik olanların aksine insan serumunun bakterisidal etkisine duyarlıdır. Nitekim *Enterobacter*'lerin klinik izolatları seruma direnç gösterirler ve seruma dirençli olmaları enfeksiyon oluşumu ve semptomların ciddiliği ile ilişkilendirilmiştir (1).

Günümüzde bakteriyel serum direncinin altında yatan asıl mekanizma bilinmemektedir. Serum direncinden TraT lipoproteini veya porini gibi dış membranın çeşitli proteinlerinin asitleri, CPS ve O antijenlerinin (lipopolisakkaridler) sorumlu olduğu ortaya konmuştur. *Klebsiella* için iki hipotez öne sürülmüştür (1):

1. Kapsül polisakkaridleri lipopolisakkarid (LPS)'i kaplayıp maskeleyerek yüzeysel bir yapı oluşturur ve kompleman aktive olmaz.

2. *Klebsiella* kapsül tiplerinde LPS zincirinin O tarafı, kapsül tabakasına erişip dış ortama doğru yayılabilir. LPS genellikle komplemanı aktive edebildiğinden bunun sonucunda C3b LPS molekülleri üzerinde birikir. Bununla birlikte LPS tercihen uzun O polisakkarid tarafındaki zincirlerle fikse olduğundan C3b bakteriyel hücre membranından uzakta bulunmaktadır. Bundan dolayı litik membran atak kompleksin (C5b-C9) oluşumu engellenmektedir. Bunun sonucunda

membran hasarı ve hücre ölümü gözlenmemektedir (1).

SİDEROPORLAR

Demir, bakterinin üremesi için proteinlerde oksijen ve elektron transport sürecinde yer alan redoks katalizörü olarak görev yapan temel bir faktördür. Demir intraselüler olarak hemoglobülin, ferritin, hemosiderin, miyogloblin ve ekstraselüler olarak ve transferin gibi proteinlere bağlı veya yüksek oranda bağlanma eğiliminde olduğundan, bakteri için elverişli serbest demirin konaktan sağlanması güçtür. İnfeksiyonların patogeneğinde konak hücresinde sağlanan demirin belirgin etkisi *Klebsiella* için gösterilmiştir. Parenteral olarak bir kobaya demir verilmesinden sonra *Klebsiella* enfeksiyonlarına olan duyarlılıkta dramatik olarak artış görülmüştür (1).

Birçok bakteri konakta ihtiyacı olan demiri sağlamayı, sideropor adı verilen, konak proteinlerine bağlı demiri alabilen yüksek duyarlıklı, düşük molekül ağırlıklı şelatlar ile oluşturur. Konak ile ilgili demir eksikliği durumlarında *Enterobacter*'ler farklı iki kimyasal gruba ait çeşitli tipte sideropor sentezlerler. Bunlardan biri fenolat-tip, diğeri ise hidroksimat-tip sideroporlardır (1).

En çok görülen tipi fenolat-tip sideroporlardır. Bir 2-3-dihidroksi-benzoil-serin trimeri olan fenolat-tip sideroporların en çok bilinen adı enterobaktin (aynı zamanda enteroşelin)'dir. Bu sideropor *Enterobacter*'lerin temel demir alım sistemini oluşturmakta olup klinik *E. coli* ve *Salmonella* türlerinin çoğunda sentez edilmektedir. Günümüzde enterobaktinin virulanslıktaki rolü tam olarak bilinmemektedir (1).

Hidroksimat-tip sideroporlar arasında ferrikromlar (sadece fungal etkenlerle sentezlenirler), ferrioksaminler ve aerobaktin en önemlilerindedir. Enterobaktinin aksine aerobaktinin bakteri virulansını sağlamadaki rolü açıkça ortaya konmuştur. Aerobaktin gerek stabilitesi yönüyle ve daha iyi eriyebilirliği nedeni ile enterobaktinden daha fazla etkilidir. Bunun ötesinde enterobaktin demir elde edilmesinden sonra bir esterase ile hidrolize olurken, aerobaktin her demir transportundan sonra tekrar kullanılabilir (1).

Klebsiella türlerinde enterobaktin ve aerobaktin yapımı gösterilmiştir. Enterobaktin tüm suş-

lar tarafından sentezlenirken, aerobaktin-pozitif *Klebsiella* izolatları, tür veya izolat kaynağına bakmaksızın az gözlenir (1).

Aerobaktin üreten *Klebsiella*'lar ilgili verilere bakıldığında, *Klebsiella* türlerinin patojenitesinde asıl rolü oynamadığı görülmektedir. Bununla birlikte kendisi aerobaktin üretmeyen klinik *K. pneumoniae* izolatlarının tek başına demir kaynağı olarak ekzojen yol ile aerobaktin sağlayabildiklerine dikkat çekilmelidir. Bu suşlar, intrinsek yoldan aerobaktin reseptörü sentezleyerek, karışık infeksiyonlardaki aerobaktin sentezleyen bakterilere göre bir avantaj sahibi olabilir. Aerobaktin aracılı demir alımı *Klebsiella* türünün patojenitesinde indirekt bir katkıdır (1).

AŞILAMA ÇALIŞMALARI

Daha önce açıklandığı gibi çoğu *Klebsiella* infeksiyonları hastanede yatış süresinde kazanılmakta ve tüm nozokomiyal infeksiyonların %5-7.5'ini oluşturmaktadır. Bakteremi ve pnömoni gibi ciddi sistemik infeksiyonların morbitide ve mortalite oranları uygulanan doğru antibiyoterapiye rağmen oldukça yüksek seyretmektedir. Ölüm oranları *Klebsiella* bakteremilerinde %20-50, *Klebsiella pneumoniae*'da ise %50'den fazla olarak rapor edilmiştir. Bu veriler ve ESBL üreten çoğul dirençli suşların varlığı beraber dikkate alındığında *Klebsiella* infeksiyonlarının immünolojik anlamda kontrolüne ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu tür önlemler immünoprofilaksi (risk altındaki hastaların aktif aşılama) ile immünoterapi hiperimmün serum ile pasif immünizasyonu kapsayabilir. Anti*Klebsiella* aşısı için farklı hücre yapıları arasında LPS ve CPS üzerinde tartışılmaktadır (1).

A. LİPOPOLİSAKKARİDLER

LPS'ler endotoksin özelliklerinden dolayı septisemi patolojisinde önemli bir yere sahiptir. *Klebsiella* LPS O antijenlerinin bu zamana kadar kapsül polisakkaridleri tarafından maskelendiği ve bundan dolayı da yüzeyde görülmediğinde aşı adayları arasında arka planda kaldığı düşünülmekteydi. Yeni yapılmış çalışmalarda kapsüller serotip eksprese eden, yüzeyde bulunan O antijenleri saptanmıştır. Az sayıdaki farklı *Klebsiella* O tipleri aşı için uygulamaya göre büyük bir avantaj sağlar. K antijenlerinin aksine bilinen sadece 8 O antijeni vardır. Klinik izolatlarda en çok bulunan O antijen tipi O1 antijenidir. Multivalan LPS aşısı bu antijenlerden oluşmaktadır veya en

azından genel O1 antijeninden oluşan geniş spektrumlu kapsüller polisakkarid aşısı iyi bir yaklaşım olabilir. *Klebsiella* O1 antijenine karşı monoklonal antikorlar üzerinde çalışma yapılmış ve fare modelinde letal endotoksemiye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (1). Bunun da ötesinde multivalan *Klebsiella* aşısındaki O antijenlerinden O3 lipopolisakkaridinin kuvvetli adjuvan etkisi artı bir avantaj olarak kabul edilebilmektedir. LPS içeren aktif aşılar endotoksin içeriği nedeni ile toksik reaksiyon şeklinde yan etkisi beklenebilmektedir. Bundan dolayı O antijenlerinden oluşan her *Klebsiella* aşısı için yeterli detoksifikasyon yapılması gerekmektedir (31).

B. KAPSÜLER POLİSAKKARİDLER

CPS'ler çeşitli nedenlerden dolayı doğru aşı adaylarıdır. Kapsül çoğu *Klebsiella* suşlarının oluşturulur ve konak ile temasta olan en dış tabakada bulunurlar. CPS'lerin yüksek immünolojik yapıda ve nontoksik olduğu saptanmıştır (1). *Klebsiella* CPS aşısının ciddi dezavantajı çok sayıda K antijeni içermesidir (77 farklı antijen). Bununla birlikte bakteremik *Klebsiella* izolatları arasında kapsül tiplerinin görülme sıklığı üzerinde yapılan bir araştırmada Crzy ve arkadaşları sadece 25 serotipin %70 bakteremik suşu oluşturduğunu saptamışlardır (1). Bu serotiplerin seroepidemiolojik bulgularına göre immünolojik ve güvenli olduğu tespit edilen 24 *Klebsiella* aşısı formüle etmişlerdir (1). Günümüzde bu aşı *Klebsiella* sepsislerinden korunmada en geçerli aşı olarak kabul edilmektedir (23).

SONUÇ

Klebsiella'lar fırsatçı infeksiyonlar olup septisemi, pnömoni, üriner sistem ve yumuşak doku infeksiyonu gibi ciddi infeksiyonlara neden olabilmektedir. *Klebsiella* infeksiyonları tipik olarak nozokomiyal infeksiyonlardır. Bu bakterilerin hedefleri hospitalize edilmiş, altta yatan başka bir hastalığı olan immünyetmezlikli hastalardır.

Geçmiş yıllarda bazı yeni görüşler ortaya atılmıştır:

1. Çocuklarda artan sayıda endemik ve epidemik salgınlara rastlandığı rapor edilmiştir. Özellikle *Klebsiella* infeksiyonları yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde septisemi ve menenjitlere neden olabilmektedir. Bu salgınların daha fazlasının nedeni çoklu antibiyotiğe dirençli suşlar olduğundan, yenidoğan *Klebsiella* infeksiyonları çocuk hastalıkları uzmanları için büyük bir

sorun haline gelmiştir. Özellikle tekrarlayan dirençli izolatlarda serotip K55'in sorumlu olduğu gözlenmiştir. Bu gözlemin belirgin "neonatal" *Klebsiella* klonunun yayılımını yansıtıp yansıtmadığı konusunda çalışmalar yapılmalıdır.

2. Çoğul dirençli *Klebsiella* suşlarının hastane salgınlarından ESBL suşlar sorumlu tutulmaktadır. *Klebsiella* suşları arasında, ESBL oluşturan suşların sayısında geçmiş yıllara göre sürekli bir artış göstermektedir. Bazı bölgelerde görülme sıklığı %40 olarak rapor edilmiştir. Günümüzde elde edilen veriler ışığında bu oranda artış olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak tedavi seçenekleri sınırlı hale gelmekte ve dolayısıyla yakın gelecekte ESBL oluşturan bakteri yayılımını azaltmak için acilen hastane infeksiyonları kontrol önlemlerinin alınması gerekmektedir.

3. Bu zamana kadar sadece *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*'nın patojen *Klebsiella* türleri olduğu düşünülmekte idi. Halbuki, çevre kaynaklı *Klebsiella* türleri olarak adlandırılan *K. terrigena* ve *K. planticola*'nın insan klinik örneklerinde de izole edildiği gösterilmiştir. *K. planticola* şaşırtıcı bir şekilde oldukça sık oranda insan infeksiyonlarından izole edilmiştir. Bu zamana kadar *K. planticola*'da hangi tip patojenite faktörlerinin olduğu veya *K. pneumoniae*'daki faktörlerle aynı olup olmadığı tartışmalıdır.

Geçmişte hastane infeksiyon kontrol komitelerinin aldığı önlemlerin bu infeksiyonları kontrol altına almak için yeterli düzeyde olduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte hastane kaynaklı infeksiyonların kontrolünde yeni önlemler alınması gerektiği tartışılmaktadır.

Önlemlerden en önemlisi risk altındaki kişilerin aşılmasıdır. Aktif veya pasif immünizasyondan hangisinin uygulanacağından çok, kimlerin aşılması gerektiği sorusuna cevap bulmak önemlidir. *Klebsiella* pnömonisi ve septisemisini engellemek için hospitalize edilmiş immünyetmezlikli hastaların aşılmasında ufak da olsa bir tartışma beklenebilir. Diğer hasta gruplarındaki immünolojik ölçümlerin mazur görülmesi ise tartışmalıdır. Buna en iyi örnek erişkin bireylerin üriner sistemlerinde görülen *Klebsiella* infeksiyonlarıdır. Çoğu bakteriyel piyelonefritleri *Klebsiella* yerine *E. coli* kaynaklıdır. Halbuki *Klebsiella* türleri üriner sistem infeksiyonlarının baskın nedenlerinden biri olmamasına rağmen tek infeksiyonda bile böbrek sekeline neden olabilmektedir. Bunun da ötesinde *E. coli* suşlarına gö-

re bu ajanla oluşan üriner sistem infeksiyonu sonucu ölüm görülebilmektedir.

Son yaklaşımlar insan savunma mekanizmaları ile ilgili günümüze kadar bilinmeyen yeni bulgular üzerinde yoğunlaşmaktadır. Makalede belirtildiği gibi akciğer surfaktanı SPS-A, opsonin gibi davranmak suretiyle alveoler makrofajları aktive ederek *Klebsiella* fagositozunu arttırmaktadır. Diğer surfaktan protein olan SPS-D'nin ise bakteriyel LPS ile etkileştiği rapor edilmektedir. SDS-D'nin akciğerlerin gram-negatif bakterilere karşı savunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yakın gelecekteki araştırmalar surfaktan proteinlerinin yeni tedavi yaklaşımlarındaki kullanılabilirliğini ve ayrıca nozokomiyal *Klebsiella* infeksiyonlarının tedavisinde anlamı olup olmadığını ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. As nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998;11(4):589-603.
2. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. JAMA 1999;281(6):517-23.
3. Goetz AM, Rihs J, Chow W, Singh N, Muder RR. An outbreak of infusion related *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in a liver transplantation unit. Clin Infect Dis 1995;21:1501-3.
4. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin Infect Dis 1998;27(1):76-80.
5. Bauernfeind A, Rosenthal E, Eberlein E, Holley M, Schweighart S. Spread of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 beta-lactamase among hospitalized patients. Infection 1993;21:18-22.
6. French G, Shannon KP, Simmons N. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad-spectrum cephalosporins and β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 β -lactamase. J Clin Microbiol 1996;34:358-63.
7. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalin E, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum β -lactamases at a Turkish university hospital. J Hosp Infect 1992;22:163-78.
8. Johnson AP, Weinbren MJ, Ayling-Smith B, Du Bois SK, Amyes SGB, George RC. Outbreak of infection in two UK hospitals caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* resistant to cefotaxime and ceftazidime. J Hosp Infect 1992;97:103.
9. Medeiros AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America. Ann Intern Med 1993;119:428-30.

10. Legakis N, Maniatis JA, Tzouveleakis. Prevalent mechanisms of resistance among common enterobacterial isolates in Greek hospitals. *Microb Drug Resist* 1995;1:331-3.
11. Pagani L, Ronza Y, Giacobone E, Romero E. Extended spectrum beta-lactamases from *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at an Italian hospital. *Eur J Epidemiol* 1994;10:533-40.
12. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: A case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996;174:529-36.
13. Urban C, Rahal JJ. *Klebsiella* and extended spectrum β -lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 1997;8:37-43.
14. Venezia RA, Scarano FJ, Preston KE, et al. Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in Enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995;21:915-23.
15. Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:19-34.
16. Kuzucu Ç, Kabakçioğlu M, Özışık A, Ezen FO, Acar NS. Nozokomiyal gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının saptanması. *Flora* 1999;4(2):102-6.
17. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC β -lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:563-9.
18. Podschun R, Ullmann U. Incidence of *Klebsiella planticola* among clinical *Klebsiella* isolates. *Med Microbiol Lett* 1994;3:90-5.
19. Farmer JJ. Enterobacteriaceae: Introduction and identification. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed, Washington DC: ASM Press, 1999:442-58.
20. Hartstein AI, Morthland VH, Rourke JW, Sykes R, Rashad AL. Plasmid DNA analysis, biotyping, and antimicrobial susceptibility as subtyping tests for *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:35-41.
21. Artet G, Rouvesu M, Casin I, Bouvet PJM, Lagrange PH, Philippon A. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* strains that produce SHV-4 β -lactamase and which were isolated in 14 french hospitals. *J Clin Microbiol* 1994;32:2553-8.
22. Bingen EH, Denamur E, Elion J. Use of ribotyping in epidemiological surveillance of nosocomial outbreaks. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:311-27.
23. Combe ML, Pons JL, Sesboue R, Martin JP. Electrophoretic transfer from polyacrylamide gel to nitrocellulose sheets: A new method to characterize multilocus enzyme genotypes of *Klebsiella* strains. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:26-30.
24. Nouvellon M, Pons JL, Sirot D, Combe ML, Leme-land JF. Clonal outbreaks of extended-spectrum (β -lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* demonstrated by antibiotic susceptibility testing). β -lactamase typing, and multilocus enzyme electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2625-7.
25. 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;32:301-5.
26. Tarkkanen AM, Virkola R, Clegg S, Korhonen TK. Binding of the type 3 fimbriae of *Klebsiella pneumoniae* to human endothelial and urinary bladder cells. *Infect Immun* 1997;65:1546-9.
27. Di Martino P, Bertin Y, Girardeau P, Livrelli V, Joly B, Darfeuille-Michaud A. Molecular characterization and adhesive properties of CF29K, an adhesin of *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infect Immun* 1995;63:4336-44.
28. Favre-Bonte S, Darfeuille-Michaud A, Forestier C. Aggregative adherence of *Klebsiella pneumoniae* to human intestine-407 cells. *Infect Immun* 1995;63:1318-28.
29. Di Martino P, Livrelli V, Sirot D, Joly B, Darfeuille-Michaud A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infect Immun* 1996;64:2261-73.
30. Yokochi TY, Kato IY, Sugiyama T, Jiang GZ, et al. Strong adjuvant action of *Klebsiella* 03 lipopolysaccharide and its inhibition of systemic anaphylaxis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995;10:181-4.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Ahmet BAŞUSTAOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Mikrobiyoloji ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Etlik-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 24.06.2000 Kabul Tarihi: 28.06.2000