

PEDİATRİK OLGULARDAN İZOLE EDİLEN 3 KLUYVERA SUŞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Muhammet Güzel KURTOĞLU¹, İhsan Hakkı ÇİFTÇİ², Hamza BOZKURT³, Oğuz TUNCER⁴,
Hanefi KÖRKOCA³, Mustafa BERKTAŞ³

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, KONYA.

²AKÜ Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR.

³YYÜ Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

⁴YYÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN.

ÖZET

Amaç: Enterobacteriaceae familyasında yer alan Gram negatif bir bakteri olan *Kluyvera* sp. çocuklarda üriner sistem infeksiyonları, enterit, yumuşak doku infeksiyonları ve sepsis gibi birçok infeksiyona sebep olabilmektedir. *Kluyvera* türlerinin immunsupresif hastalarda olduğu kadar immunkompetanlar için de fırsatçı bir patojen olduğu bilinmektedir. *Kluyvera* infeksiyonları ile ilgili bundan sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağı düşünülerek *Kluyvera* hakkında yapılan literatür çalışmaları da gözden geçirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** *Kluyvera* izolat verileri klinik mikrobiyoloji kayıtlarının retrospektif analizi ile elde edilmiştir. **Bulgular:** Retrospektif incelemede üç izolatın birinin idrar, ikisinin umbilikal apse örneklerinden soyutlandığı saptandı. Çalışmada, klinik öneme sahip *Kluyvera* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları, (birinci ve ikinci kuşak sefolosporinler ve ampiciline karşı dirençli olmaları ile amikasin, siprofloksasin, gentamisin ve trimetoprim+sulfametoksazol'e duyarlılıkları) literatürde rapor edilen paternlerle benzerlik gösterdi. **Sonuç:** Hem bizim verilerimiz hem de literatür bilgilerinin bir sonucu olarak *Kluyvera* gibi nadir ve fırsatçı organizmalar çocuklarda önemli infeksiyon etkeni olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Kluyvera*, infeksiyon, çocuklar.

Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 125-130

SUMMARY

EVALUATION OF THREE KLUYVERA STRAINS ISOLATED FROM PEDIATRICS CASES

Aim: *Kluyvera* sp., a Gram-negative bacterium in Enterobacteriaceae family, may give rise to such infections as urinary system infections, enteritis, soft tissue infections and sepsis in children. It is known that *Kluyvera* species is an opportunistic pathogen detected in immunosuppressed hosts as well as in immunocompetent ones. Considering that it may enlight future studies related to *Kluyvera* infections, studies in the literature have been scanned. **Material and Method:** The data about *Kluyvera* spp. isolates were obtained retrospectively from clinical microbiology records. **Result:** It was seen that, of the 3 *Kluyvera* isolates, 1 was a urine specimen, and the other 2 were from umbil-

Haberleşme Adresi : Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı/KONYA

e-posta: kurtoglumg@hotmail.com

Geliş Tarihi: 01.09.2008

Yayına Kabul Tarihi: 05.11.2008

cal area. In this study, antimicrobial susceptibility studies of the clinically significant *Kluyvera* isolates showed susceptibility patterns similar to those reported in the medical literature, namely trends of resistance to ampicillin and first- and second-generation cephalosporins. Moreover none of the clinically significant isolates were resistant to amikacin, ciprofloxacin, gentamycin, and trimethoprim+sulfametoxazole. **Conclusion:** It was concluded in the light of both the studies in the literature and this study that rare and opportunistic organisms, such as *Kluyvera* may be an infection cause in children.

Key words: *Kluyvera*, infection, children.

Kluyvera spp., Enterobacteriaceae familyasında yer alan Gram negatif, basil şeklinde bakterilerdir. Klasik kaynaklarda bu bakterilerin biyokimyasal özellikleri açısından katalaz, ornitin dekarboksilaz, indol, sitrat, malonat ve eskülin pozitif olduğu bildirilmektedir (1-3).

Bu bakterilerle ilgili ilk önemli çalışmalar, Asai ve ark.'ı tarafından 1955-1962 yılları arasında Japonya'da yapılmıştır. Bu araştırmacılar, glukozun fermentasyonu esnasında fazlaca a-ke-toglutarik asit üreten bir grup suşu topraktan ve lağım sularından izole etmişlerdir. Bu suşlardan altısının peritrik flagellaya sahip olduklarını tespit ederek *Escherichia* ve *Aerobacter* cinsine yerleştirmişler, diğer beş suşun ise polar flagellaya sahip olduğunu görerek bunları da *Pseudomonaceae* familyasında yeni bir genus olan *Kluyvera* cinsine yerleştirmişlerdir. Daha sonra aynı yöndeki çalışmaları sonucunda, Shewan ve Hugh'un *Kluyvera* türlerinin peritrik flagellaya sahip oldukları yönündeki gözlemlerini teyid ederek *Kluyvera* cinsi içerisindeki bakterileri *Escherichia* cinsine yerleştirmişler ve böylece o gün için *Kluyvera* ismi gündemden kalkmıştır(4-7). Bu durum Approved Lists of Bacterial Names'de *Kluyvera* genusunun gözardı edilmesiyle resmi bir hüviyet kazanmıştır (8).

Bu gelişmelerden sonra 1965-1980 yılları arasında izole edilen ve *Kluyvera* cinsi bakterilere biyokimyasal özellikleri açısından benzeyen 145 suşun bir kısmı CDC (The Center for Disease Control; Atlanta, GA, USA) laboratuvarında tanımlanarak, Enterik Grup 8 olarak isimlendirildi. 44 Enterik Grup 8 suşunun DNA ilişkisinin belirlenmesine yönelik bir çalışma sonucunda, yakın ilişkili üç yeni tür belirlenmiş ve *Kluyvera* ismi yeniden gündeme gelmiştir (1). Daha sonra moleküler düzeyde

yapılan çalışmalarla Asai ve arkadaşlarının (5) sitrik asit kullanımına göre yapılan tür ayrımının geçersiz olduğu, çünkü böyle bir ayrım neticesinde isimlendirilen iki türün aslında aynı genotipik türe ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarla *Kluyvera* genusunda DNA hibridizasyon ilişkilerine göre üç yeni türü (*K. ascorbata*, *K. cryocrescens*, *Kluyvera georgiana*) tanımlanmıştır (9).

Günümüzde fırsatçı infeksiyonlara sebep olabilen bu Gram negatif basil şeklindeki bakteriler, konakçının zayıf düşmesi durumunda patojen özellik kazanabilmektedirler. Önceleri beyin ve meninklere yerleşemediği düşünülmekteydi (10). Günümüzde ise çocuklarda üriner sistem infeksiyonları, enterit, yumuşak doku infeksiyonları, sepsis, sentral venöz kateter infeksiyonları, menenjit ve peritonitlere neden olabileceği bildirilmiştir. (11,12) Sıklıkla balgam, idrar, gaita ve kan örneklerinden izole edilebilmektedir.(13). Bugüne kadar dünya çapında; 1998'de 18 ve 2001'de 27 *Kluyvera* spp. infeksiyonu konulu çalışmanın bulunduğu bildirilmiştir. Lin ve ark. 2002'de kardiyovasküler cerrahi servisinde yatan dört hastada *Kluyvera cryocrescens* ile ilişkili nasokomiyal salgın şüphesine vurgu yapmışlardır (10,14,15). Günümüze gelindiğinde bildirim sayısının kolay ulaşılabilen kaynaklarda bile 40'a ulaştığı gözlenmektedir.

Bu araştırmada, klinik örneklerden nadiren izole edilen *Kluyvera* spp. suşlarının, pediatrik enfeksiyonlardaki rolünün, biyokimyasal özelliklerinin ve antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, *Kluyvera* izolat verileri klinik mikrobiyoloji kayıtlarının retrospektif analizi ile elde

edilmiştir. Retrospektif analizler sonucunda identifiye edilen 3 izolatın biri idrar, ikisi ise umblikal apse örneklerinden soyutlanmıştır. Her üç suş ile ilgili kullanılan materyaller pediatri kliniğinden gönderilmiştir. Bakterilerin izolasyonu, klasik kültür yöntemleri uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Hasta dosyaları üzerinde yapılan incelemede her üç hastada ateş lökositoz ($12000/\text{mm}^3$) gibi infeksiyon bulguları mevcut olup buna dayalı olarak kan kültürü, boğaz kültürü, idrar kültürü istenmiş ancak yenidoğan hastalarının ikisinde de bu örneklerden üreme olmamış, ancak göbük infeksiyon materyalinden iki gün arayla iki defa istenen kültürde yoğun miktarda Kluyvera spp üremiştir. Altı yaşındaki diğer hasta sosyokültürel durumu düşük bir ailenin çocuğu olup karın ağrısı, ateş, genital bölgede diater dermatit olduğu ve buna bağlı olarak genital bölgenin temizliğinin iyi yapılamadığı saptandı. Ayrıca hastanın laboratuvar bulgularında; Tam kanda lökositoz ve anemi, tam idrar tetkikinde lökosit ve nitrit pozitifliği saptandı. Ayrıca iki gün arayla istenen iki farklı idrar kültüründe de >100.000 kol/ml saf olarak Kluyvera spp kolonileri üremiştir. Hastaların üçünde de antibiyogram sonucuna dayalı uygulanan tedaviye cevap alınmış olduğundan bu suşların patojen olduğu düşünülmüştür. Elde edilen izolatların identifikasyonu, biyokimyasal özellikleri ve antimikrobiyal duyarlılık çalışmaları Sceptor (Becton Dickinson-USA) Gram negatif ID panelleri kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, pediatri kliniğinden gönderilen bir idrar ve iki göbük absesi örneğinden olmak üzere toplam üç adet Kluyvera suşu izole edilmiştir. Üç suş da kız çocuklarından izole edilmiştir. Bu suşlardan ikisi yenidoğan dönemindeki iki kız çocuğunun umblikal apse örneklerinden, birisi ise 6 yaşındaki bir kız çocuğunun idrar örneğinden izole edilmiştir. İzole edilen üç suşun biyokimyasal özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1’de de görüldüğü gibi üç Kluyvera suşunun biyokimyasal özellikleri açısından birbirlerine benzer özellikler gösterdikleri ancak suşlardan birinin sitrat pozitif, bir diğer suşun

ise sorbitol negatif olması nedeniyle diğer Kluyvera suşlarına nazaran farklı biyokimyasal özellik gösterdikleri, ancak mevcut sistem tarafından Kluyvera olarak tanımlandıkları görülmüştür.

İzole edilen suşların üçünün de ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim ve sefazolin’e dirençli oldukları; amikasin, gentamisin, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol’e duyarlı oldukları belirlenmiştir. Bu suşların antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları da Tablo 2’de verilmiştir.

TARTIŞMA

Kluyver ve van Niel 1936’da Enterobacteriaceae ailesi içinde fermentatif farklı bir grubu işaret etmiştir (16). Yapılan pek çok çalışmaya rağmen ancak 1981’de Farmer ve arkadaşları tarafından biyokimyasal ve DNA-DNA hibridizasyon teknikleriyle Kluyvera ayrı bir genus olarak tanımlanmış ve kabul görmüştür(1).

Tablo 1. İzole edilen Kluyvera spp. suşlarının biyokimyasal özellikleri)

Biyokimyasal testler	Suşlar		
	K1	K2	K3
Sitrat	+	-	-
Polimiksin B	-	-	-
Dekstroz	+	+	+
Malonat	+	+	+
Eskülin	+	+	+
b-galaktozidaz	+	+	+
Lizin	+	+	+
Arjinin	-	-	-
Ornitin dekarboksilaz	+	+	+
Üreaz	-	-	-
H ₂ S	-	-	-
İndol	+	+	+
Adonitol	-	-	-
İnositol	-	-	-
Sorbitol	+	+	-
Ramnoz	+	+	+
Melibioz	+	+	+
Mannitol	+	+	+
Arabinoz	+	+	+
Ksiloz	+	+	+
Sukroz	+	+	+

Tablo 2. Kluyvera spp. suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları.

Antimikrobiyal ajanlar	Kluyvera spp. Suşları		
	K1	K2	K3
Ampisilin	R	R	R
Amoksisilin+Klavulanat	R	R	R
Amikasin	S	S	S
Siprofloksasin	S	S	S
Seftriakson	R	R	S
Sefotaksim	R	R	S
Sefuroksim	R	R	R
Sefazolin	R	R	R
Gentamisin	S	S	S
Trimetoprim+Sulfametaksazol	S	S	S
Tetrasiklin	R	R	S
Tikarsilin	R	R	S

R: dirençli, S: duyarlı; K1 ve K2 umbilikal örneklerden, K3 idrardan izole edilmiştir.

Narchi (17) üriner sistem patolojisi olmaksızın, 19 aylık bir kız çocuğunda K. ascorbata'nın neden olduğu akut pyelonefrit, Torre ve ark. (18) 78 yaşında immunkomprimize bir hastada benzer şekilde K. ascorbata'nın etken olduğu idrar yolu enfeksiyonu, Carter ve Evans'da 1999-2003 yıllarını kapsayan çalışmalarında 11 K. ascorbata tanımladıklarını ve bunların sadece 7'sinin klinik olarak enfeksiyon etkeni olarak doğrulandığını, söz konusu 7 izolatın 3'ünün üriner sistem enfeksiyon etkeni olduğunu bildirmişlerdir (19). Medina Lopez ve ark. (20) çalışmalarında, Crohn'lu bir hastanın idrarından K. ascorbata suşu izole ettiklerini, Ortega Calvo ve ark. (21) çalışmalarında, kronik proteinürili bir hastada K. cryocrescens ilişkili bir kültür pozitifliğini irdelemişlerdir. West ve ark.'da (10) çalışmalarında, Sanchis Bayari (22) ve Dollberg ve ark.'nın (23) çalışmalarına vurgu yaparak idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak Kluyvera suşlarını saptadıklarını bildirmiştir. Ülkemizden tek bildirim, kronik böbrek yetmezliği olan peritonitli 57 yaşındaki bir bayan hasta-

nın periton dializ sıvısından izole edilen K. cryocrescens ile Sezer ve ark. tarafından yapılmıştır(24).

Çalışma çocuklarda Kluyvera türlerinin enfeksiyonları için bölgemizde yapılan ilk çalışma olması nedeniyle bundan sonraki çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızda, pediatri kliniğinde idrar yolu enfeksiyonu düşünülen, 6 yaşındaki bir kız çocuğuna ait idrar örneğinden Kluyvera suşu izole edilmiş olup Birçok araştırmacının (10-12) çalışmalarına paralellik göstermektedir.

Kluyvera suşlarının literatürde sıklıkla gastrointestinal sistem, üriner sistem ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olduğu rapor edilmektedir(14). Mediastinal abse(25), intra-abdominal abse (26), önkol absesi (27) ve yumuşak doku abselerinde (10) K. ascorbata ve K. cryocrescens etken olarak gösterilmiştir. Literatürde ulaşabildiğimiz kaynaklarda Kluyvera georgiana'nın enfeksiyonları hakkında bilgiye rastlanmamıştır.

Yenidoğan kliniğinden göbük abse sürüntüsü alınarak laboratuvarımıza gönderilen iki örnek ile yapılan çalışmalarda, Kluyvera spp izolatları tanımlanmıştır. Ek doğrulama testleri ile tür tayini gerçekleştirilememiştir.

Bu çalışmada izole edilen üç suş daha önce bildirilen çalışmalara paralel olarak; birinci ve ikinci kuşak sefolosporinler ve ampisiline karşı dirençli, amikasin, siprofloksasin, gentamisin ve trimetoprim+sulfametoksazol'e duyarlı bulunmuştur (14,27-29).

Sonuç olarak; Kluyvera suşları nadir de olsa çeşitli enfeksiyonlara neden olabileceği görülmüştür. Ayrıca Kluyvera'nın patojenitesi, epidemiyolojisi, klinik yansımaları ve antibiyotik tedavisinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışma, daha sonra yapılacak olan benzer çalışmalara ışık tutması düşüncesiyle gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Farmer JJ, Fanning III GR, Huntley-Carter GP, Holmes B, Hickman FW, Richard C, et al. Kluyvera, a new (redefined) genus in the family Enterobacteriaceae: identification of Kluyvera ascorbata sp. nov. and Kluyvera cryocrescens sp. nov. in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 919-33.
2. Farmer JJ, Davis III BR, Hickman-Brenner FW, McWhorter A, Huntley-Carter GP, Asbury MA, et al. Biochemical identification of new species and biogroups of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 46-76.
3. Farmer JJ, III: Other Genera of the Family Enterobacteriaceae, In: Krieg NR, Holt JG, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol. 1. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984: 506-16.
4. Asai T, Aida K, Sugisaki Z, Yakeishi N. On a-ketoglutaric acid fermentation. *J Gen Appl Microbiol* 1955; 51: 308-46.
5. Asai T, Okumura S, Tsunoda T. On a new genus Kluyvera. *Proc Jpn Acad* 1956; 32: 488-93.
6. Asai T, Okumura S, Tsunoda T. On the classification of the a-ketoglutaric acid accumulating bacteria in aerobic fermentation. *J Gen Appl Microbiol* 1957; 3: 13-33.
7. Asai T, Iizuka H, Komagata K. The flagellation of the genus Kluyvera. *J Gen Appl Microbiol* 1962; 8: 187-91.
8. Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA. Approved lists of bacterial names. *Int J Syst Bacteriol* 1980; 30: 225-420.
9. Olson AB, Silverman M, Boyd DA, McGeer A, Willey BM, Pong-Porter V, et al. Identification of a Progenitor of the CTX-M-9 Group of Extended-Spectrum β -Lactamases from Kluyvera georgiana Isolated in Guyana. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49:(5): 2112-5
10. West BC, Vijayan H, Shekar R. Kluyvera cryocrescens Finger infection: Case report and review of eighteen Kluyvera infections in human beings. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 237-41.
11. Ruffini E, Pace F, Carlucci M, De Conciliis E, Staffolani P, Carlucci A. Urinary tract infection caused by Kluyvera ascorbata in a child: case report and review of the Kluyvera infections in children. *Minerva Pediatr*. 2008; 60(6):1451-4.
12. Rosso M, Rojas P, Garcia E, Marquez J, Losada A, Munoz M. Kluyvera meningitis in a newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(11): 1070-1.
13. Winn WC, Allen SD, eds. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 275-6.
14. Sarria JC, Vildan AM, Kimbrough III RC. Infections Caused by Kluyvera Species in Humans. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 69-74
15. Lin JC, Chen CH, Siu LK, Chang FY. Nosocomial outbreak of Kluyvera cryocrescens bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(2): 62-4.
16. Kluyver AJ, van Neil CB. Prospects for a natural system classification of bacteria. *Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr Hyg Abt II* 1936; 94: 369-403.
17. Narchi H. Kluyvera urinary tract infection: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(6): 570-2
18. Torre D, Crespi E, Bernasconi M, Rapazzini P. Urinary tract infection caused by Kluyvera ascorbata in an immunocompromised patient: case report and review. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(5): 375-8.
19. Carter JE, Evans TN. Clinically significant Kluyvera infections: a report of seven cases. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(3): 334-8.
20. Medina López RA, García Ramos JB, Congregado Ruiz B, Ortega Mariscal J, Sánchez Gómez E. Kluyvera ascorbata. Case report of a patient with Crohn's disease. *Actas Urol Esp*. 2001; 25(1): 69-70.
21. Ortega Calvo M, Delgado Zamora R, Fernández Arance P, Elgorriaga Guillén LJ, Del Valle Vázquez L, Gutiérrez Caracuel J. Kluyvera cryocrescens: a positive urine culture in a young girl with persistent proteinuria. *Actas Urol Esp* 1999; 23(6): 528-31.
22. Sanchis Bayarri V, Sanchez Sánchez R, Marcaida Benito G, Lucian Rambla R. Infecciones por Kluyvera ascorbata. A propósito de dos casos. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 187-8.
23. Dollberg S, Gandacuu A, Klar A. Acute pyelonephritis due to Kluyvera species in a child. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 281-3.
24. Sezer MT, Gultekin M, Gunseren F, Erkilic M, Ersoy F. A case of Kluyvera cryocrescens peritonitis in a CAPD patient. *Dialysis Internat* 1996; 16: 326-7.
25. Sierra-Mdero J, Pratt K, Hall GS, Stewart RW, Scerbo JJ, Longworth DL. Kluyvera mediastinitis following open-heart surgery: a case report. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2848-9.
26. Yogev R, Kozlowski S. Peritonitis due to Kluyvera ascorbata case report and review. *Rev Infect Dis*. 1990; 12: 399-402.
27. Luttrell RE, Rannick GA, Soto-Hernandez JL, Vergheze A. Kluyvera species soft tissue infection: case report and review. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2650-1.

28. Fainstein V, Hopfer R, Mills K, Bodey G. Colonization by or diarrhea due to *Kluyvera* species. *J Infect Dis* 1982; 145: 17.
29. Thaller R, Berlutti F, Thaller MC. A *Kluyvera cryocrescens* strain from a gallbladder infection. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 124-6.