

# ÜRİNER İNFEKSİYON ETKENİ CORYNEBACTERIUM UREALYTICUM VE CORYNEBACTERIUM JEIKEIUM'UN İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLASYON SIKLIĞI VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI\*

Hakan ÖZTÜRKERİ<sup>1</sup>, Oktay DÜZTAŞ<sup>2</sup>, Ömer KOCABEYOĞLU<sup>2</sup>,  
Ali ERDEMOĞLU<sup>2</sup>, Gürol EMEKDAŞ<sup>2</sup>

## ÖZET

Difteri etkeni dışındaki korinebakteriyumlar gittikçe artan oranda potansiyel patojen olarak tanınmaktadır. Son yıllarda dikkatler birçok antimikrobiyal ajana dirençli olan *Corynebacterium urealyticum* ve *Corynebacterium jeikeium*'un patojenik rolü üzerinde toplanmıştır. Laboratuvarımızda birbuçuk yıllık bir süre içerisinde, üriner infeksiyon etkeni olarak 2377 idrar kültüründen 11 (% 0.5) *Corynebacterium urealyticum* ve 8 (% 0.3) *Corynebacterium jeikeium* suşu izole edilmiştir. Üriner infeksiyon etkeni izole edilen 2377 idrar kültürü, toplam 6843 idrar örneğinin kültürünün yapılmasıyla elde edilmiştir. 19 korinebakteri suşunun in-vitro antibiyotik duyarlılık testinde; izolatların % 95'i penisiline dirençliyen, tümü vankomisine duyarlı bulunmuştur. Netilmisin % 63'lük duyarlılık oranıyla vankomisinden sonra en etkili ikinci antibiyotik olarak saptanmıştır. Suşların çoğu test edilen diğer antibiyotiklere dirençli bulunmuştur.

## SUMMARY

*Isolation frequency of Corynebacterium urealyticum and Corynebacterium jeikeium from urine cultures, as causative agents of urinary tract infection, and antibiotic susceptibility of these microorganisms.*

Non-diphtheria corynebacteria are now increasingly recognized as potential pathogens. In recent years, attention has been concentrated on the pathogenic role of *Corynebacterium urealyticum* and *Corynebacterium jeikeium* that are resistant to many antimicrobial agents. 11 (0.5 %) *Corynebacterium urealyticum* and 8 (0.3 %) *Corynebacterium jeikeium* strains were isolated from 2377 urine cultures with causative agents of urinary tract infection, over a period of one and a half year. These 2377 urine cultures were obtained by culturing a total of 6843 urine samples. All of 19 *Corynebacterium* strains were susceptible to vancomycin, while 95 % of the isolates were resistant to penicillin. Netilmicin was the second most effective antibiotic following vancomycin with a susceptibility ratio of 63 %. Most of the strains were resistant to other antibiotics tested.

## GİRİŞ

Difteri etkeni dışındaki korinebakteriyumlar deri ve müköz membranlardaki bir grup kommensal mikroorganizmadan oluşur. Bu mikroorganizmalara bağlı endokardit, septisemi, menenjit, pnömoni ve yumuşak doku infeksiyonları, nadiren de üriner sistem infeksiyonları bildirilmektedir. Difteri etkeni dışındaki korinebakteriyumlar gittikçe artan oranda

\* 14. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (31 Mayıs - 4 Haziran 1999, Antalya).  
Güllhane Askeri Tıp Akademisi, 1- Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, 2- Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

potansiyel patojen olarak tanınmaktadırlar. Son yıllarda, birçok antimikrobiyal ajana dirençli olan *Corynebacterium urealyticum* (önceki ismiyle *Corynebacterium group D2*) ve *Corynebacterium jeikeium*'un (önceki ismiyle *Corynebacterium group JK*) patojenik rolü dikkat çekmeye başlamıştır (1,8).

Bu çalışmada Ekim 1997 ile Şubat 1999 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde yapılan toplam 6843 idrar kültüründen *C.urealyticum* ve *C.jeikeium*'un izolasyon sıklığı ile antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza gelen idrar örnekleri otomatik pipet ve steril pipet ucu kullanılarak flood plate yöntemiyle bir adet % 5 koyun kanlı agar ve bir adet Eosin-Methylen-Blue agar kantitatif olarak inokule edilip, 35°C'de 72 saate kadar inkübe edilmiştir. Plakta üreyen bakterinin identifikasyonunda; yavaş üreyen, ufak, gri-beyaz renkte, düzgün yüzeyli, konveks görünümde, hemoliz oluşturmamış kolonilerden yapılan katalaz testinin pozitif, hareket testinin negatif olması, ayrıca Gram yöntemiyle yapılan boyamada Gram pozitif sporsuz difteroid basillerin görülmesi ile korinebakteriyum ön identifikasyonu yapılmıştır (2). Korinebakteriyumların tür düzeyinde identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları API Coryne kitleri (BioMerieux) ve supplement G (Pasteur) eklenmiş ATB kitleri kullanılarak araştırılmış ve sonuçlar mini API sisteminde (BioMerieux) değerlendirilmiştir. Plakta üreyen bakterinin üriner infeksiyon etkeni olup olmadığına; koloni sayımı, idrar sedimentinin mikroskopik incelemesi ve hastanın kliniği ile beraber değerlendirilerek karar verilmiştir.

## BULGULAR

Toplam 6843 idrar kültüründen üriner infeksiyon etkeni izole edilen 2377 pozitif kültürün 11'i (% 0.5) *C. urealyticum* ve 8'i (% 0.3) ise *C. jeikeium* olarak identifiye edilmiştir. Kültürü yapılan toplam 6843 idrar örneği dikkate alındığında; 11 *C. urealyticum* suşunun izolasyon oranı % 0.16, sekiz *C. jeikeium* suşunun izolasyon oranı ise % 0.12'dir.

11'i *C. urealyticum* ve 8'i *C. jeikeium* olmak üzere toplam 19 korinebakteri suşunun 7 farklı antibiyotiğe duyarlılıkları tabloda gösterilmiştir.

Tablo. 19 korinebakteri suşunun 7 farklı antibiyotiğe duyarlılığı.

Antibiyotik	C. urealyticum (s: 11)		C. jeikeium (s: 8)	
	Sayı	%	Sayı	%
Penisilin	1	9	0	0
Eritromisin	3	27	0	0
Klindamisin	3	27	0	0
Netilmisin	8	73	4	50
Tetrasiklin	6	55	2	25
Nitrofurantoin	3	27	1	13
Vankomisin	11	100	8	100

## TARTIŞMA

*C. urealyticum* son 15 yılda üriner patojen olarak tanımlanan Gram pozitif, aerobik, spor oluşturmamayan, yavaş üreyen ve birçok antibiyotiğe dirençli bir mikroorganizmadır. Şekerlerden asit oluşturmaması ve güçlü üreaz pozitifliği nedeniyle, kendine has bir biyokimyasal profili vardır. *C. urealyticum*, morfolojik özellikleri ve birçok antibiyotiğe dirençli olmasıyla *C. jeikeium* ile benzerdir. Güçlü üreaz aktivitesi, bu bakteriyi *C. jeikeium*'dan ayıran en önemli özelliğidir. *C. urealyticum* bakteriürisinin gelişmesi için risk faktörleri; yaşlı olmak, erkek cinsiyeti, immünosupresyon, önceden geçirilmiş üriner infeksiyon, ürolojik manipulasyon-operasyon veya hastalık, üriner infeksiyon için uygun mesane zemini (amonyum-magnezyum-fosfat kristallerinin mesane duvarına yerleşmesini kolaylaştıran tümör, radyasyon gibi lokal vezikal faktörler) ve *C. urealyticum* izole edilmeden iki ay öncesine kadar antibiyotik tedavisidir. *C. urealyticum* belli hasta gruplarında üriner infeksiyondan sorumlu olabilir. Üriner sistemin bu mikroorganizma ile infeksiyonu spesifik antimikrobiyal tedavi gerektirdiğinden ve bu mikroorganizma müşkülpesent olduğundan; özellikle rutin idrar kültürü negatif ise, hastalar semptomatik, idrarları alkali veya idrar sedimentinde amonyum-magnezyum-fosfat kristalleri var ise idrar kültürlerinin 48-72 saate kadar inkübasyonu önerilmektedir (1,5,11).

*C. jeikeium* ise, hastanede yatan hastaların kasık ve koltukaltı bölgelerinde kolonize olabilmekte ve özellikle kanserli hastalarda sepsis oluşturabilmektedir. Uzun süreli hospitalizasyon süresi, uzamış granülositopeni, IV kateterizasyonu da içerecek şekilde müköz ve epitelyal yüzeylerin devamlılığının bozulması, sistemik etkili geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi bu hastaların bu mikroorganizmayla bakteriyemiye duyarlılığını artırır. *C. jeikeium*'un, idrardan izole edilebilmesine karşın, bu bölgede nadiren infeksiyon etkeni olduğunu bildiren görüşlerin yanısıra, bu mikroorganizmanın idrar ve ürogenital örneklerden infeksiyon etkeni olarak izolasyonunu bildiren birçok yayın bulunmaktadır. Bir çalışmada, farklı hasta gruplarından izole edilen *C. jeikeium* suşlarının % 69'unun üriner infeksiyon etkeni olduğu bildirilmiştir (2,6,7,13).

Çalışmamızda, *C. urealyticum* izole edilen 11 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları gözden geçirildiğinde; kültürdeki koloni sayımları 104,000 cfu/ml ile 1,200,000 cfu/ml arasında değişmekte, 11 hastanın 9'unun piyürisi bulunmaktaydı. Hastaların biri femur başı kırığı, üçü kronik böbrek yetmezliği tanısıyla diyaliz hastası, biri konjestif kalp yetmezliği ve KOAH tanıları olan yoğun bakım hastası, dördü ürolojik operasyon veya manipulasyon, biri de jinekolojik operasyon uygulanmış hastalardı. Klinik bilgisine ulaşamayan ayaktan bir hasta ise 220,000 cfu/ml koloni sayımı ve piyürisi olan bir hastaydı.

*C. jeikeium* izole edilen 8 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları gözden geçirildiğinde; kültürdeki koloni sayımları 64,000 cfu/ml ile 200,000 cfu/ml arasında değişmekte, 8 hastadan 6'sının piyürisi bulunmaktaydı. Hastaların ikisi kronik böbrek yetmezliği tanılı olup diyaliz hastası, üçü ürolojik operasyon geçirmiş hasta, biri konjestif kalp yetmezliği tanılı olan yoğun bakım hastası, biri ise vücudundaki yanık nedeniyle hastanede yatan bir çocuk hasta idi. Bu grupta da klinik bilgiye ulaşamayan bir hasta 120,000 cfu/ml koloni sayımı ve piyürisi olan bir hastaydı.

19 korinebakteriyum izolatının yapılan antibiyotik duyarlılık testinde; sadece 1 *C. urealyticum* suşu penisiline duyarlı olarak bulunurken, diğerleri (% 95) dirençli olarak saptanmıştır. 11 *C. urealyticum* ve 8 *C. jeikeium* izolatının tamamı vankomisine duyarlı iken; bu antibiyotiği 11 *C. urealyticum* izolatından 8'inin ve 8 *C. jeikeium* izolatından 4'ünün duyarlı olduğu netilmisin izlemiştir. Netilmisin toplam olarak % 63'lük duyarlılık oranıyla

vankomisinden sonra en etkili ikinci antibiyotik olarak saptanmıştır. Ayrıca *C. jeikeium* suşlarındaki direnç oranı *C. urealyticum* suşlarından daha yüksek bulunmuştur.

Nebreda-Mayoral ve ark. (9), 20766 idrar örneğinde prospektif olarak *C. urealyticum*'un izolasyon sıklığını araştırdıkları çalışmalarında 67 örnekte (% 0.32) *C. urealyticum* izole etmişler ve bu sayının üriner infeksiyonlu olguların % 3.8'ini oluşturduğunu bildirmişlerdir. Walkden ve ark. (12), Güney Afrika'da *C. urealyticum*'un yaygınlığını araştırdıkları çalışmalarında besiyeri olarak kanlı agar kullanıldığında 7912 idrar örneğinden 3 örnekte (% 0.038) *C. urealyticum* saptamışlar, fakat selektif besiyeri kullanıldığında *C. urealyticum* izolasyon oranlarının beş kat arttığını bildirmişlerdir. Aguado ve ark. (1), çalışmalarında % 0.2 oranında *C. urealyticum* pozitifliği saptamış olup, kendi tecrübelerine dayanarak bu mikroorganizmanın idrar kültürlerinden % 0.1 - 2.0 oranında izole edilebileceğini bildirmişlerdir. 1992 yılında yaptığımız "Üriner enfeksiyon etkeni bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları" isimli tez çalışmasında, 2000 idrar örneğinden etken izole ve idantifiye edilen 686 kültür içerisinde 1 (% 0.14) adet *C. urealyticum* ve 1 (% 0.14) *C. jeikeium* suşu saptanmıştır (10). Dedeoğlu ve ark. (3,4)'da 1989 yılında *C. urealyticum* ve *C. jeikeium*'un neden olduğu iki ayrı üriner infeksiyon olgusu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada; koloni sayımı, idrar sedimentinin mikroskopik incelemesi ve hastaların klinik tanıları ile üriner infeksiyon etkeni olarak izole ettiğimiz 11'i *C. urealyticum* ve 8'i *C. jeikeium* olmak üzere toplam 19 korinebakteri suşu, kültürü yapılan toplam 6843 idrar örneğinden sonuç bildirilen 2377 kültürün % 0.8'ini oluşturmuştur. Bir başka deyişle, idrar kültürü sonucu bildirilen her 100 etkenden yaklaşık birinin *C. urealyticum* veya *C. jeikeium* olduğu görülmüştür. Bu % 0.8'lik izolasyon oranı düşük gibi görünüp, inkübasyonun birinci gününün sonunda üremeyen idrar kültürlerinin 2-3 güne kadar bekletilip bu müşkülpesent mikroorganizmaların üremesi ve idantifiye edilmesi tartışmasını gündeme getirebilir. Fakat bu mikroorganizma grubunun izole edildiği hastalar içinde buldukları klinik tablolar itibarıyla sorunlu hasta grubu olduğundan dolayı, çoklu antibiyotik dirençli bu bakterilerin neden olduğu üriner infeksiyonlarına yönelik doğru bir tanı ve buna bağlı olarak doğru bir tedavi büyük kazançlar sağlayacaktır. Bu çalışmadaki duyarlılık testi sonuçları; penisilin bu bakterilere etkili olmadığını, netilmisinin kısmen etkili olduğunu, ayrıca vankomisin, son seçenek olarak kullanılmak üzere suşların tümünün duyarlı olduğu tek antibiyotik olduğunu göstermiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Aguado JM, Ponte C, Soriano F: Bacteriuria with a multiply resistant species of *Corynebacterium* (*Corynebacterium* grup D2): an unnoticed cause of urinary tract infection, *J Infect Dis* 156:144 (1987).
- 2- Clarridge JE, Spiegel CA: *Corynebacterium* and miscellaneous irregular Gram-positive rods, *Erysipelothrix*, and *Gardnerella*, "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenen (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 357, ASM Press, Washington (1995).
- 3- Dedeoğlu F, Özcan F, Anđ Ö: *Corynebacterium* grup D2 (bir olgu nedeniyle), *İnfeksiyon Derg* 3:459 (1989).
- 4- Dedeoğlu F, Tunç M, Öner YA, Onat N, Anđ Ö: *Corynebacterium jeikeium* (*Corynebacterium* grup JK)'un etken olduğu idrar yolu infeksiyonu olgusu, *İnfeksiyon Derg* 3:465 (1989).

- 5- Funke G, Graevenitz A, Clarridge III JE, Bernard KA: Clinical microbiology of coryneform bacteria, *Clin Microbiol Rev* 10:125 (1997).
- 6- Gill VJ, Manning C, Lamson M, Woltering P, Pizzo P: Antibiotic resistant group JK bacteria in hospitals, *J Clin Microbiol* 13:472 (1981).
- 7- Kerry-Williams SM, Noble WC: Group JK coryneform bacteria, *J Hosp Infect* 9:4 (1987).
- 8- Maskell R, Pead L: Corynebacteria as urinary pathogens, *J Infect Dis* 162:781 (1990).
- 9- Nebreda-Mayoral T, Munoz-Bellido JL, Garcia-Rodriguez JA: Incidence and characteristics of urinary tract infections caused by *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2), *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:600 (1994).
- 10- Öztürkeri H: Üriner enfeksiyon etkeni bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, *Uzmanlık tezi, GATA*, İstanbul (1992).
- 11- Soriano F, Aguado JM, Ponte C, Fernandez-Roblas R, Rodriguez-Tudela JL: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review, *Rev Infect Dis* 12:1019 (1990).
- 12- Walkden D, Klugman KP, Vally S, Naidoo P: Urinary tract infection with *Corynebacterium urealyticum* in South Africa, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:18 (1993).
- 13- Wichmann S, Wirsing von Koenig CH, Becker-Boost E, Finger H: Isolation of *Corynebacterium* group JK from clinical specimens with a semiselective medium, *J Clin Microbiol* 19:204 (1984).