

2004-2006 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN *CITROBACTER* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Bariş GÜLHAN, Tuncer ÖZEKİNCİ, Sevim MEŞE, Selahattin ATMACA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Ocak 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Citrobacter* suşlarının antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 73 *Citrobacter* suşundan 53'ü *C.freundii*, 9'u *C.braakii*, 3'ü *C.koseri*, 8'i *C.youngae* olarak tanımlanmıştır. İzole edilen suşların toplamında MİK değerlerine göre direnç oranlarına bakıldığında ampisiline % 85, piperasiline % 63, piperasilin-tazobaktama % 47, sefoksitine % 84, seftazidime % 48, sefepime % 45, amikasinine % 7, gentamisine % 38, aztreonama % 55, meropeneme % 1, siprofloksasine % 37, levofloksasine % 30 ve ko-trimoksazole % 48 oranlarında direnç saptanmıştır. Meropenem ve amikasin en etkili antibiyotikler olarak bulunmuş, bunları levofloksasin, siprofloksasin ve gentamisin izlemiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Citrobacter*

SUMMARY

Antibiotic Resistance of *Citrobacter* Strains Isolated between 2004 and 2006

The aim of this study is to detect the antibiotic resistance of *Citrobacter* strains isolated from clinical specimens between January 2004 and December 2006 as infection agents. 53 *C.freundii*, 9 *C. braakii*, 3 *C.koseri* and 8 *C.youngae*, totally 73 *Citrobacter* strains were isolated. When MIC values of isolates were taken into consideration altogether, rates of resistance were as follows; 85 % to ampicillin, 63 % to piperacillin-tazobactam, 47 % to cefoxitin, 84 % to cefoxitin, 48 % to ceftazidime, 45 % to cefepime, 7 % to amikacin, 38 % to gentamicin, 55 % to aztreonam, 1 % to meropenem, 37 % to ciprofloxacin, 30 % to levofloxacin and 48 % to cotrimoxazole. It is determined that the most efficient antibiotics are meropenem and amikacin, followed by levofloxacin, ciprofloxacin and gentamicin, respectively.

Keywords: antibiotic resistance, *Citrobacter*

GİRİŞ

Citrobacter'ler *Enterobacteriaceae* ailesinde, fakültatif anaerob, hareketli, Simmons sitrat besiyerinde üreyebilen, üreyi yavaş ve zayıf hidrolize edebilen Gram negatif çomaklardır⁽³⁾. *Citrobacter* cinsi içinde 11 tür mevcut olup intestinal sistemde bulunurlar. İnsan ve hayvanların fekal çıkartıları sebebiyle de çevresel ortamlarda varlıklarını sürdürürler. Bu yüzden hastane personelinin kişisel hijyen kurallarına uymaları

ayrı bir önem taşır. Yenidoğanlar ve immun-suprese hastalar infeksiyon için en riskli gruplardır^(1,3).

Yurdumuzda *Citrobacter*'lerin direnç profilleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada amacımız *Citrobacter*'lerin direnç profillerinin bildirilmesi ile tedaviye ışık tutulmasının yanı sıra, fırsatçı bir etken olan bu mikroorganizma ile ilgili diğer karşılaştırmalı çalışmalara kaynak olabilmektir.

Yazışma adresi: Barış Gülhan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel.: (0412) 248 80 01/4094

e-posta: barisgulhan@gmail.com

Alındığı tarih: 02.04.2007, revizyon kabulü: 08.06.2007

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2004-Aralık 2006 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden 73 *Citrobacter* suşu izole edilmiştir. Her hastadan bir suş çalışmaya alınmıştır.

Klinik örnekler klasik kültür yöntemleri ile incelenmiş, izole edilen suşların identifikasyon ve antibiyogramları PHOENIX UNMIC/ID Panel (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) ile yapılmıştır. Çalışmaya penisilin grubundan ampisilin ve piperasilin, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından piperasilin-tazobaktam, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sırayla sefoksitin, seftazidim ve sefepim, aminoglikozidlerden amikasin ve gentamisin, monobaktamlardan aztreonam, karbapenemlerden meropenem, florokinolonlardan siprofloksasin ve levofloksasin, folat yolu inhibitörlerinden ko-trimoksazol alınmıştır. Çalışılan antibiyotikler ve bu antibiyotiklerin duyarlılık ve direnç sınırlarını bildiren MİK değerleri tablo 1'de verilmiş olup orta duyarlı olan suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir⁽⁶⁾.

Tablo 1: Çalışılan antibiyotikler ve MİK sınırları ($\mu\text{g/ml}$).

Antibiyotikler	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Ampisilin	≤ 8	16	≥ 32
Piperasilin	≤ 16	32-64	≥ 128
Piperasilin-tazobaktam	$\leq 16/4$	32/4-64/4	$\geq 128/4$
Sefoksitin	≤ 8	16	≥ 32
Seftazidim	≤ 8	16	≥ 32
Sefepim	≤ 8	16	≥ 32
Amikasin	≤ 16	32	≥ 64
Gentamisin	≤ 4	8	≥ 16
Aztreonam	≤ 8	16	≥ 32
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16
Siprofloksasin	≤ 1	2	≥ 4
Levofloksasin	≤ 2	4	≥ 8
Ko-trimoksazol	$\leq 2/38$	-	$\geq 4/76$

BULGULAR

Ocak 2004-Aralık 2006 arasında izole edilen 73 *Citrobacter* suşundan 53'ü *C.freundii*, 9'u *C.braakii*, 3'ü *C.koseri*, 8'i *C.youngae* olarak identifiye edilmiştir. Suşların elde edildiği klinik örneklerin dağılımı tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: 73 *Citrobacter* suşunun izole edildiği örnekler (n).

Örnek	C.freundi	Diğer <i>Citrobacter</i> 'ler
İdrar	30	7
Yara	13	8
Kulak akıntısı	2	1
Plevral sıvı	2	1
Diğer örnekler	6	3
Toplam	53	20

Citrobacter'lerin izole edildiği örnekleri gönderen kliniklerin dağılımı ve polikliniklerden örnek veren hastaların sayıları tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Polikliniklerden ve bölümlere göre kliniklerden gönderilen örnek sayıları.

Klinik	C.freundi	Diğer <i>Citrobacter</i> 'ler
Poliklinik	23	10
Nefroloji Kliniği	10	1
Plastik Cerrahi Kliniği	3	-
Endokrin Kliniği	3	1
Çocuk Cerrahi Kliniği	2	-
Kalp Damar Cerrahi Kliniği	2	-
Hematoloji-Onkoloji Servisi	3	-
Ortopedi Kliniği	1	2
Diğer Klinikler	6	6
Toplam	53	20

İzole edilen *Citrobacter* suşlarının MİK değerleri göz önüne alındığında antibiyotik direnç oranları yatan hastalar ve poliklinik hastaları için ayrı olarak tablo 4'te verilmiştir.

Tedaviye ışık tutabileceği düşüncesiyle çoklu antibiyotik dirençleri de araştırılmış, yatan hastalar ve poliklinik hastaları için ayrı olarak tablo 5'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Citrobacter türleri nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak daha çok üriner sistem ve solunum sistemi infeksiyonlarına neden olmakta, bundan dolayı daha çok idrar ve solunum yolu örneklerinden izole edilmektedir^(1,3).

Citrobacter menenjitisi hemen hemen yalnız *C.koseri*'ye özeldir ve bu hastaların % 75'ten fazlasında beyin apsisi gelişerek nörolojik sekel bırakır. Buradaki en göze çarpan risk faktörü et-

Tablo 4: İzole edilen *Citrobacter* suşlarında antibiyotik direnci [n (%)].

Antibiyotikler	C.freundii (n:53)		Diğer <i>Citrobacter</i> 'ler (n:20)		Toplam (n:73)	
	Klinik (n:30)	Poliklinik (n:23)	Klinik (n:10)	Poliklinik (n:10)	Klinik (n:40)	Poliklinik (n:33)
Ampisilin	27 (90)	19 (83)	9	7	36 (90)	26 (79)
Piperasilin	21 (70)	15 (65)	6	4	27 (68)	19 (58)
Piperasilin-tazobaktam	16 (53)	9 (39)	6	3	22 (55)	12 (36)
Sefoksitin	28 (93)	20 (87)	8	5	36 (90)	25 (76)
Seftazidim	16 (53)	10 (43)	6	3	22 (55)	13 (39)
Sefepim	17 (57)	9 (39)	5	2	22 (55)	11 (33)
Amikasin	3 (10)	2 (9)	0	0	3 (8)	2 (6)
Gentamisin	15 (50)	6 (26)	4	3	19 (48)	9 (27)
Aztreonam	19 (63)	12 (52)	6	3	25 (63)	15 (45)
Meropenem	1 (3)	0 (0)	0	0	1 (3)	0 (0)
Siprofloksasin	13 (43)	8 (35)	5	1	18 (45)	9 (27)
Levofloksasin	10 (33)	8 (35)	3	1	13 (33)	9 (27)
Ko-trimoksazol	18 (60)	8 (35)	5	4	23 (58)	12 (36)

Tablo 5: Çeşitli kombinasyonlardaki çoklu direnç oranları [n (%)].

Antibiyotikler	C.freundii (n:53)		Diğer <i>Citrobacter</i> 'ler (n:20)		Toplam (n:73)	
	Klinik (n:30)	Poliklinik (n:23)	Klinik (n:10)	Poliklinik (n:10)	Klinik (n:40)	Poliklinik (n:33)
Amikasin-Seftazidim	3 (10)	2 (9)	0	0	3 (8)	2 (6)
Amikasin-Sefepim	3 (10)	2 (9)	0	0	3 (8)	2 (6)
Gentamisin-Seftazidim	14 (47)	5 (22)	4	3	18 (45)	8 (24)
Gentamisin-Sefepim	13 (43)	5 (22)	4	2	17 (43)	7 (21)
Amikasin-Piperasilin/tazobaktam	3 (10)	2 (9)	0	0	3 (8)	2 (6)
Gentamisin-Piperasilin/tazobaktam	12 (40)	5 (22)	4	3	16 (40)	8 (24)
Amikasin-Siprofloksasin	2 (7)	1 (4)	0	0	2 (5)	1 (3)
Gentamisin-Siprofloksasin	9 (30)	5 (22)	4	1	13 (33)	6 (18)
Amikasin-Meropenem	0 (0)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)
Gentamisin-Meropenem	0 (0)	0 (0)	0	0	0 (0)	0 (0)
Amikasin-Levofloksasin	2 (7)	1 (4)	0	0	2 (5)	1 (3)
Gentamisin-Levofloksasin	8 (27)	4 (17)	2	1	10 (25)	5 (15)

kenin gastrointestinal sistem gibi primer bir odakta kolonize olmasıdır. Salgınlar esnasında kolonizasyon oranının % 27 olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁾.

Citrobacter freundii bakteriyemi ve sepsisi üriner sistem, safra kesesi veya gastrointestinal sistemdeki primer odaklardan kaynaklanırken *C.koseri* sepsisi endojen kaynak olarak tipik şekilde genitouriner yoldan köken alır. *Citrobacter* içeren sepsisler sıklıkla polimikrobiyaldir ve mortalite oranları % 48-50 olarak bildirilmiştir. Ölüm polimikrobiyal infeksiyonlarda daha fazladır. Bakteriyemi ve sepsis için önemli olan diğer bir faktör de malignensi, hepatobilier yol ve kalp hastalıkları, diyabet gibi altta yatan ciddi hastalıkların olmasıdır⁽¹⁾.

Çalışmada *Citrobacter* suşları en çok idrar, ikinci sıklıkla yara materyallerinden izole edilmiştir. Örneklerin yarıya yakını poliklinikler-

den gönderilmiş olup, nefroloji kliniği en çok materyal gönderen klinik olmuştur. Yüksek mortaliteli sepsislerde primer odak olması nedeniyle *Citrobacter*'lerin neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi büyük önem arz etmektedir. Ancak yurdumuzda bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençleriyle ilgili veriler sınırlıdır. Durmaz ve ark.⁽⁴⁾ *Citrobacter* türlerinde ampisiline % 71, piperasiline % 60, sefoksitine % 37 ve seftazidime % 31 oranında direnç saptamışlardır. Yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda farklı direnç oranları bildirilmiştir. Abu Setteh⁽²⁾ suşlarını ampisiline % 8, siprofloksasine % 52, gentamisine % 72 ve ko-trimoksazole % 56 oranında duyarlı bulmuş, Mohanty ve ark.⁽⁵⁾ ise seftazidime % 85.3, piperasiline % 80.5, amikasin % 46.3, siprofloksasine % 81.9, piperasilin-tazobaktama % 11.7 ve meropeneme % 7.3 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Bu çalışmadaki direnç oranlarına bakıldığında meropenem ve amikasin en etkili antibiyotikler olarak bulunmuş, bunları levofloksasin, siprofloksasin ve gentamisin izlemiştir. Ampisilin ve ikinci kuşak sefalosporin olan sefoksitine karşı oldukça yüksek direnç saptanmış olmakla birlikte, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler olan seftazidim ve sefepime karşı direnç oranları daha düşük bulunmuştur. Ayrıca yatan hastalar ve poliklinik hastalarından izole edilen suşların antibiyotik dirençlerine bakıldığında yatan hastalarda direnç yüzdelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

C.freundii kromozomal sefalosporinaz ve plazmid kontrolünde geniş spektrumlu beta-laktamaz, *C.koseri* ise kromozomal sefalosporinaz taşımaktadır^(1,7).

Antibiyotik tedavisinde monoterapi uygulanabileceği gibi kombine tedaviler de uygulanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 3. ve 4. kuşak sefalosporin+aminoglikozid, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü+aminoglikozid, florokinolon+aminoglikozid, meropenem+aminoglikozid kombinasyonları kullanılmış, ayrıca monoterapide ko-trimoksazol, sefalosporinler, florokinolonlar, meropenem ve nitrofurantoin gibi antibiyotikler verilmiş ancak tedavi sonuçlarının birbirine olan üstünlüklerinden bahsedilmemiştir⁽⁵⁾. Yenidoğan menenjitlerinde genellikle tercih edilen kombinasyon 3. kuşak sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonu şeklindedir⁽³⁾.

Citrobacter'ler fekal çıkartılarla atıldıklarından kişisel hijyen kurallarına riayet edilmesi önem taşımaktadır. Hastanede oluşan epidemiler hastane personelinin elleri ve gastrointestinal sistemlerinde bu bakteriyi taşımasıyla yakından ilişkilidir. Kişiden kişiye yayılım daha çok hastane personelinden, daha az sıklıkla aneden çocuğa geçiş yoluyla olmaktadır^(1,3). *Cit-*

robacter nedenli infeksiyon tespit edildiğinde etkin bir şekilde tedavi edilmesi, sepsis ve menenjit gibi ikincil infeksiyonların ortaya çıkmasının engellenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abbott SL: Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and other Enterobacteriaceae, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s. 684-95, ASM Press, Washington, DC (2003).
2. Abu Settef MH: Uropathogens and their susceptibility patterns at King Hussein Medical Center-Jordan, *Gülhane Tıp Derg* 2004;46(1):10-4.
3. Akalın H: Enterobacter ve diğer Gram negatif enterikler, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2.ci baskı" kitabında s. 1583-4, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
4. Durmaz B, Özerol İH, Şahin K, Tekerekoğlu MS, Köroğlu M: Enterobacteriaceae üyesi ve Pseudomonas cinsi bakterilerin β-laktam antibiyotiklere direnci, *Turgut Özal Tıp Merkezi Derg* 1997;4(2):193-6
5. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK: Citrobacter infections in a tertiary care hospital in Northern India, *J Infect* 2007;54(1):58-64.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved Standard M7-A6, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 6th ed., NCCLS, Wayne, PA (2003).
7. Rice LB, Sahm D, Bonomo RA: Mechanisms of resistance to antibacterial agents, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s. 1086, ASM Press, Washington, DC (2003).