

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

HASTANEMİZDE 2014-2017 YILLARINDA ÜREYEN *CORYNEBACTERIUM* İZOLATLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF ISOLATED *CORYNEBACTERIUM* SPECIES BETWEEN 2014-2017 IN OUR HOSPITAL

¹*Yeliz Tanrıverdi Çaycı, ¹Ferhan Korkmaz, ¹Asuman Birinci

ÖZET

Amaç: *Corynebacterium* türlerinin çoğu deri ve mukoz membranların florasında bulunmaktadır. Genellikle fırsatçı enfeksiyon etkenidirler ve patojenik potansiyelleri kontaminasyon ve kolonizasyondan dolayı çok uzun yıllar göz ardı edilmiştir. Son yıllarda, uygulanan invaziv işlemlerin, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının ve immünsupresif hasta sayısının artması *Corynebacterium* cinsi bakterilere bağlı enfeksiyonların sayısında artışa neden olmuştur. Bu çalışmada amacımız son 3 yılda hastanemizde etken olarak kabul edilen *Corynebacterium* cinsi bakterilerin duyarlılığını ortaya koymak ve son yıllarda enfeksiyon oranlarındaki artışa dikkat çekmektir.

Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2014 ile Aralık 2016 yılları arasında çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen örnekler incelenmiştir. Etken olarak kabul edilen örnekler çalışmaya alınmıştır. Tür düzeyinde tanımlama Vitek MS (Biomeriux, Fransa) otomatize sistemle antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Sonuçlar EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 199 *Corynebacterium* izolatı (*C. amycolatum* n=3, *C. jeikeum* n=7, *C. striatum* n=123, *Corynebacterium spp* n=66) izole edilmiştir. *Corynebacterium* cinsi bakteriler en çok alt solunum yollarına ait örneklerden (%55,2) izole edilirken, ikinci sırayı yara kültürü almıştır. En çok örnek dahili bilimlerden (%53,2) gelmiş olmakla beraber yoğun bakım ünitelerinde yıllara göre azalma dikkat çekmektedir. Tüm izolatlarda antibiyotik duyarlılık testine göre çoklu ilaç direnci olduğu görülmüştür. Linezolid dirençli bir suş saptanmışken vankomisine direnç saptanmamıştır. En sık direnç siprofloksasine(%97,7) karşı gelişmiştir.

Sonuç: Laboratuvarımızda *Corynebacterium* izolatlarının son yıllarda gittikçe artması ve çoklu ilaç direncinin olması dikkat çekmektedir. Risk faktörlerinin değişmesi *Corynebacterium* enfeksiyonlarının artışına sebep olmaktadır. Laboratuvara gelen örnekler etken-kolonizasyon-kontaminasyon açısından değerlendirilmeli, gerekli durumlarda klinisyen ile iletişime geçilmeli, etken kabul edilen izolatlarla mutlaka identifikasyon yapıp duyarlılık çalışılmalı ve duyarlılık sonucuna göre uygun tedavi protokolü oluşturulmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Corynebacterium*, antibiyotik, duyarlılık.

Aim: Most of *Corynebacterium* species are found in skin and mucous membrane flora. They are generally opportunistic infection agents and their pathogenic potentials are ignored for long years because of contamination and colonisation. In recent years, increased number of invasive procedures, broad spectrum antibiotic usage and immunosuppressive patients resulted a rise in *Corynebacterium* infections. Our aim is to evaluate antibiotic susceptibility of *Corynebacterium* isolates which are known as an agent in our hospital and demonstrate increased ratio of the infection in recent years.

Methods: In our study, we analyzed samples sent from clinics between January 2014 and December 2016. Identification of species was performed by Vitek MS (Biomeriux, France) automatized system, antibiotic susceptibility test was performed by disc diffusion method. Results were evaluated according to EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) suggestions.

Results : 199 *Corynebacterium* isolates (*C. amycolatum* n=3, *C. jeikeum* n=7, *C. striatum* n=123, *Corynebacterium spp* n=66) were isolated. *Corynebacterium* isolates were most commonly isolated from lower respiratory tract samples (55,2%) and second most common isolates were from wound cultures. Most of samples were taken from internal medicine clinics. Although most of the samples were from internal medicine department, the remarkable point was that *Corynebacterium* infections were decreasing every year in intensive care units (53,2%). According to antibiotic susceptibility test, multiple drug resistance was observed in all isolates. There was only one linezolid resistant isolate and no vancomycin resistance was determined. Most common resistance was observed for ciprofloxacin (97,7%).

Conclusion: *Corynebacterium* isolate number and multiple drug resistance rate is increasing in our lab in recent years. Increased risk factors cause rise in *Corynebacterium* infection rate. Sended samples from clinics should be evaluated with regard to agent -colonisation-contamination and should be connect with the clinician in case of need. Identification and antibiotic susceptibility testing should absolutely be performed to the isolates known as agent. Treatment should be planned according to results.

Key words: *Corynebacterium*, antibiotic, susceptibility.

Giriş

Corynebacterium türleri aerop, katalaz pozitif, sporsuz, kapsülsüz gram pozitif basillerdir¹. *Corynebacterium* türlerinin çoğu insan ve memelilerde deri ve mukoz membranların florasında bulunmaktadır. Deri ve mukozalarda eşit dağılmakla beraber bazıları özgül yerleşime sahiptir. *Corynebacterium* cinsinin içinde tanımlanmış 88 tür vardır. Son yıllarda *Corynebacterium striatum* başta olmak üzere *Corynebacterium jeikeum*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium afermentans*, *Corynebacterium ulcerans*, *Corynebacterium minutissimum*, *Corynebacterium propinquum* ve *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* türleri artan

sıklıkta enfeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir². Genellikle fırsatçı enfeksiyon etkenidirler ve patojenik potansiyelleri kontaminasyon ve kolonizasyondan dolayı çok uzun yıllar göz ardı edilmiştir. Son yıllarda, uygulanan invaziv işlemlerin, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının ve immünsupresif hasta sayısının artması, *Corynebacterium* cinsi bakterilere bağlı enfeksiyon ve salgıların sayısında artışa neden olmuştur. İmmünsupresif, hastanede uzun süredir yatan, uzamış geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan hastalarda ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) *C. striatum* izolatlarının nozokomiyal salgınları bildirilmiştir³⁻⁶.

ABSTRACT

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Samsun, Türkiye

Geliş:
07.06.2017

Kabul:
28.06.2017

Sorumlu yazar

Yeliz Tanrıverdi Çaycı

Ondokuz Mayıs
Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Samsun, Türkiye

e- mail:
yeliztanriverdi@gmail.com

Klinik örneklerden korineform bakteri izole edildiğinde klinik önemine karar vermek mikrobiyolog için sıklıkla güç bir durumdur. Kan gibi steril bölgelerden alınan örneklerde üremişse, uygun alınmış klinik örnekte predominant üreme saptanmışsa, saf üreme varsa, gram boyamada korineform bakteri görülmüş ve çok sayıda lökosit varsa etken olabileceği unutulmamalıdır⁷. *Corynebacterium* izolatlarının yara enfeksiyonları, bakteriyemi, sepsis, katater enfeksiyonları, endokardit, menenjit, osteomyelit, üriner sistem enfeksiyonları, pulmoner enfeksiyonlar ve intrauterin enfeksiyonlara neden olduğu görülmüştür⁶⁻¹⁰. Laboratuvarımızda *Corynebacterium* izolatlarının son yıllarda gittikçe artması ve çoklu ilaç direncinin olması dikkat çekmektedir. Bu çalışmada amacımız son 3 yılda hastanemizde etken olarak kabul edilen *Corynebacterium* cinsi bakterilerin duyarlılığını ortaya koymak ve son yıllarda enfeksiyon oranlarındaki artışa dikkat çekmektir.

Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2014 ile Aralık 2016 yılları arasında çeşitli kliniklerden Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler incelenmiştir. Laboratuvara gelen klinik örneklerin gram boyaması incelenmiş, %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekilmiştir ve 35°C'de, 20-22 saatlik inkübasyondan sonra üreyen koloniler değerlendirilmiştir. Kan örneklerinde birden fazla sette üreme varsa veya hastanın diğer klinik örneklerinde *Corynebacterium* izolatları üremişse etken olarak kabul edilmiştir. Abse, balgam, trakeal aspirat, idrar ve yarının gram boyamasında lökosit veya gram pozitif basil saptanan, kültüründe saf veya baskın üremesi olan, tekrarlayan örneklerde üremesi saptanan izolatlar etken olarak kabul edilip çalışmaya alınmıştır^{7,11}. Tür düzeyinde tanımlanma Vitek MS (Biomeriux, Fransa) otomatize sistemle antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Sonuçlar EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Benzilpenisilin (1 ünite), siprofloksasin (5 mg), gentamisin (10 mg), vankomisin (5 mg), klindamisin (2 mg), tetrasiklin (30 mg), linezolid (10 mg), rifampisin (5 mg) olmak üzere toplamda sekiz antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

Bulgular

Toplam 199 *Corynebacterium* izolatı (*C. amycolatum* n=3, *C. jeikeum* n=7, *C. striatum* n=123, *Corynebacterium spp* n=66) izole edilmiştir. *Corynebacterium* cinsi bakteriler en çok alt solunum yollarına ait örneklerden (%55,2) izole edilirken, ikinci sırayı yara kültürü almıştır (Çizelge 1.).

Çizelge 1. İzole edilen suşların örnek türlerine göre dağılımı.

Örnek	2014	2015	2016	Toplam(%)
Alt solunum yolu	28	17	65	110(55,2)
Yara	10	7	7	24(20,0)
Tam Kan	2	7	14	23(11,5)
İdrar	1	6	4	11(5,5)
Katater ucu	2	4	4	10(5,0)
Abse	2	1	2	5(2,5)
Diğer*	1	2	13	16(8,0)
Toplam	46	44	109	199

*Steril vücut sıvıları, ameliyat materyali, mayi

En çok örnek dahili bilimlerden(%53,2) gelmiş olmakla beraber yoğun bakım ünitelerinde yıllara göre azalma dikkat çekmektedir (Çizelge 2.).

Çizelge 2. İzole edilen suşların birimlere göre dağılımı

Bölgeler	2014	2015	2016	Toplam (%)
Dahili	22	25	59	106 (53,2)
Cerrahi	7	8	43	58 (29,1)
Yoğun bakım	17	11	7	35 (17,5)
Toplam	46	44	109	199

Tüm izolatlarda antibiyotik duyarlılık testine göre çoklu ilaç direnci olduğu görülmüştür. Vankomisine direnç saptanmamışken, linezolidde dirençli bir suş tespit edilmiştir. En sık direnç siprofloksasine (%97,7) karşı gelişmiştir (Çizelge 3.).

Çizelge 3. İzole edilen suşların antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	2014	2015	2016	Toplam(%)
Klindamisin	40/44	41/41	105/108	186/193(96,3)
Gentamisin	27/45	27/42	93/109	147/196(75)
Siprofloksasin	25/25	40/42	107/109	172/176(97,7)
Penisilin	39/46	43/43	106/108	188/197(95,4)
Rifampisin	39/46	33/38	101/109	173/193(89,6)
Linezolid	0/46	1/44	0/109	1/199(0,5)
Vankomisin	0/46	0/44	0/109	0/199(0)
Tetrasiklin	35/45	8/43	94/109	137/197(69,5)

Tartışma

Korineform bakterilerin izolasyonu ve tanımlanmasındaki zorluklar bu bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlar için sağlıklı verilere ulaşmayı engellemektedir. Son yıllarda rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında korineform bakterileri tanımlama imkanlarının artması bu bakteriler ile bildirilen enfeksiyonların daha sık rapor edilmelerine neden olmuştur. Aynı zamanda uygulanan invaziv işlemlerin, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının ve immüsupresif hasta sayısının artması *C. striatum* bağlı enfeksiyon ve salgınların sayısında artışa neden olmuştur^{10,12}. Baio ve ark.'nın çalışmasında da, YBÜ'de *C. striatum* salgını tespit etmişlerdir, salgına 15 hasta dahil olmuş, bunlardan yedisi ölmüş ve ölenlerden beşi ile *C. striatum* enfeksiyonu arasında ilişki olduğu saptanmıştır⁴.

Bu mikroorganizmaların yaptığı fırsatçı enfeksiyonlar çoğunlukla endojen kaynaklıdır. Fakat yapılan epidemiyolojik çalışmalar hastadan hastaya geçişin mümkün olduğunu ve bu geçişte hastane personelinin ellerinin taşıyıcı rol oynadığı göstermiştir¹³⁻¹⁴. *C. striatum* izolatları sadece risk grubundaki hastalarda etken olmamakla birlikte tamamen sağlıklı bireylerde de enfeksiyon etkeni olarak görülebilmektedir. Tamamen sağlıklı bireylerde *C. striatum* izolatları özellikle solunum sistemi ve yara örneklerinde enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁶. Bizim yaptığımız çalışmada izolatlar en çok alt solunum yolu örneklerinde ikinci sıklıkla da yara örneklerinde izole edilmiştir. Renom ve ark.'nın yaptığı çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan 21 hastanın balgam örneklerinden *C. striatum* izole edilmiştir, bu

izolatın KOAH hastalarında solunum sisteminde kolonize olabileceği ve hastane kökenli enfeksiyonlara sebep olabileceği raporlanmıştır¹⁷.

Mumcuoğlu ve ark. en çok izolatı YBÜ'de(%37,9) izole etmelerine rağmen bizim çalışmamızda YBÜ en az izolat izole edilen birim olmuştur ve bakterilerin izole edilmesinde yıllara göre düşme saptanmıştır¹⁸. Bu durum yoğun bakım koşullarının iyileştirilmesinden, dezenfeksiyon ve antiseptisyeye dikkat edilmesinden, hasta başına düşen yardımcı sağlık personelinin artırılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. En çok izolat dahili birimlerde izole edilmekle birlikte cerrahi birimlerdeki 2016 yılındaki artış dikkat çekmiştir.

EUCAST'ın 2014 yılında disk difüzyon klinik sınır değerlerini açıklamasıyla birlikte sekiz antibiyotigin duyarlılığı çalışılmıştır. Tüm izolatlarda antibiyotik duyarlılık testine göre çoklu ilaç direnci olduğu görülmüştür. En sık direnç siprofloksasine (%97,7) karşı gelişmişken siprofloksasini klindamisin(%96,3) izlemiştir. Tüm şuşlarda vankomisine direnç saptanmamıştır. Linezolidde 2015 yılına ait bir izolatta direnç (%0,5) tespit edilmiştir. Linezolidten sonra tetrasiklin(%69,5) en az direnç gelişen antibiyotik olmuştur. Bernard ve ark. Kanada'da yaptıkları çalışmada *Corynebacterium* izolatlarının tümünü vankomisin ve linezolidde duyarlı bulurken, daptomisinde (%99,5) duyarlılık, quinupristin/dalfopristin, rifampisin, tetrasiklin, gentamisin ve meropenemde %85'den fazla duyarlılık saptamışlardır.¹⁹ Hahn ve ark. 2016'da Washington'da yaptıkları çalışmada çoklu ilaç direnci saptayarak 121 izolatın 87'sini(%71) penisilin, tetrasiklin, klindamisin, eritromisin ve siprofloksasine dirençli bulmuşlardır.²⁰ Campanile ve ark. İtalya'da Renom ve ark. İspanya'da, çoklu dirençli monoklonal *C. striatum* salgınları bildirmişlerdir⁵⁻⁶. Wang ve ark. ise 82 *C. Striatum* izolatının tamamını vankomisine duyarlı bulurken seftriakson, imipenem ve siprofloksasine dirençli bulmuşlardır²¹.

Bizim çalışmamızda vankomisine direnç saptanmayıp, linezolidde % 0,5 oranında direnç saptanırken diğer antibiyotiklerde çoklu ilaç direnci tespit saptanmıştır.

Sonuç

C. striatum enfeksiyonları sıklığında son yıllarda giderek artan oranlarda artış saptanmaktadır. Örneklerde saptandığında kontaminasyon-kolonizasyon-etken ayrımı

yapılmalı, predispozan etken varlığı, riskli hasta grubu saptanmalı, klinisyen ile iletişime geçilmeli ve gerekli görüldüğü takdirde mutlaka tanımlama ve duyarlılık çalışılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kazmierczak AK, Szarapinska-Kwaszewska JK, Szweczyk EM. Opportunistic coryneform organisms - residents of human skin. *Pol J Microbiol* 2005;54:27-35.
2. Bernard K. The genus corynebacterium and other medically relevant coryneform-like bacteria. *J Clin Microbiol*, 2012; 50(10): 3152-8.
3. Verroken A, Bauraing C, Deplano A ve diğ. Epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* at one Belgian university hospital. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20(1): 44-50.
4. Baio PV, Mota HF, Freitas AD ve diğ. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* within a nosocomial environment, Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2013; 108(1): 23-9.
5. Campanile F, Carretto E, Barbarini D ve diğ. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* strains, Italy. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(1): 75-8.
6. Renom F, Garau M, Rubi M ve diğ. Nosocomial outbreak of *Corynebacterium striatum* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*, 2007; 45(6): 2064-7.
7. Funke G, Bernard KA. Coryneform Gram-positive rods. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Ed. ASM Press, Washington, DC, 2011:413-42.
8. Diez-Aguilar M, Ruiz-Garbajosa P, Fernández-Olmos A ve diğ. Nondiphtheriae *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013; 32(6): 769-72.
9. Savini V, Gherardi G, Favaro M ve diğ. About a bloodstream *Corynebacterium striatum* isolate. *Folia Microbiol*, 2013; 58(6): 451-3.
10. Boltin D, Katzir M, Bugoslavsky V ve diğ. *Corynebacterium striatum* - a classic pathogen eluding diagnosis. *Eur J Intern Med*, 2009; 20(3): 49-52.
11. Weinstein MP. Contaminated or not? Guidelines for interpretation of positive blood cultures. *WebM&M*. January 2008. Agency for Healthcar Research and Quality, Rockville, MD.
12. Otsuka Y, Ohkusu K, Kawamura Y ve diğ. Emergence of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* as a nosocomial pathogen in long-term hospitalized patients with underlying diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2006; 54(2): 109-14.
13. Brandenburg AH, Belkum A, Pelt C ve diğ. Patient-to-patient spread of a single strain of *Corynebacteriumstriatum* causing infections in a surgical intensive care unit. *J Clin Microbiol*, 1996; 34(9): 2089-94.
14. Leonard RB, Nowowiejski DJ, Warren JJ ve diğ. Molecular evidence of person-to-person transmission of a pigmented strain of *Corynebacterium striatum* intensive care units. *J Clin Microbiol*, 1994; 32(1): 164-9.
15. Coyle MB, Lipsky BA. Coryneform bacteria in infectious diseases: Clinical and laboratory aspects. *Clin Microbiol Rev* 1990;3: 227.
16. Watkins DA, Chahine A, Creger RJ ve diğ. *Corynebacterium striatum*: A diptheroid with pathogenic potential. *Clin Infect Dis* 1993;17: 21
17. Renom F, Garau M, Rubi M ve diğ. Nosocomial outbreak of *Corynebacterium striatum* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2007;45:2064-2067.
18. Mumcuoğlu İ, Hazırolan G, Kurşun Ş ve diğ. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde artan sıklıkta izole edilen *Corynebacterium striatum* izolatlarının değerlendirilmesi, *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2015; 72(4): 281 - 288
19. Bernard K, Pacheco A. L. In Vitro Activity of 22 Antimicrobial Agents against *Corynebacterium* and *Microbacterium* Species Referred to the Canadian National Microbiology Laboratory. *Clinical Microbiology Newsletter* ,2015; 37:23,
20. Hahn W.O, Werth B. J, Butler-Wu S ve diğ. Multidrug-Resistant *Corynebacterium striatum* Associated with Increased Use of Parenteral Antimicrobial Drugs. *Emerging Infectious Diseases*, 2016; 22:16
21. Wang J, Wang Y, Du X ve diğ. Rapid transmission of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* among susceptible patients in a tertiary hospital in China *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(12):1299-1305