



Çocuk Hastalarda *Citrobacter* spp. Kan Dolaşım Yolu Enfeksiyonlarının Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Characteristics of *Citrobacter* spp. Bloodstream Infections in Pediatric Patients

Arife Özer¹(ID), Gizem Güner Özener¹(ID), Hasan Ağın²(ID), Aybüke Akaslan Kara¹(ID), Şahika Şahinkaya¹(ID), Ela Cem¹(ID), Miray Yılmaz Çelebi¹(ID), Mustafa Gülderen¹(ID), Pelin Kaçar¹(ID), Deniz Ergün¹(ID), Mesut Zencirci³(ID), Ezgi Yangın Ergon⁴(ID), Arzu Bayram⁵(ID), Nuri Bayram¹(ID), İlker Devrim¹(ID)

¹ S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

² S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği İzmir, Türkiye

³ S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴ S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵ S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Özer A, Güner Özener G, Ağın H, Akaslan Kara A, Şahinkaya Ş, Cem E ve ark. Çocuk hastalarda *Citrobacter* spp. kan dolaşım yolu enfeksiyonlarının özelliklerinin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2024;18(4):224-230.

Öz

Giriş: *Citrobacter* spp., *Enterobacteriaceae* ailesinden, fırsatçı bir patojen olarak idrar yolu, solunum yolu, cerrahi yaralar ve bakteriyemi gibi enfeksiyonlara neden olan gram negatif bir bakteridir. İnsan gastrointestinal sistemini kolonize eden *Citrobacter* suşlarının geleneksel olarak düşük virülansa sahip olduğu düşünülse de özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde, yenidoğan ve ileri yaş grubunda ciddi klinik tablolara neden olabilir. Son yıllarda çoklu ilaç dirençli suşlarının yaygınlaşmasıyla mortalite ile ilişkisinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Türkiye’de çocuk hastalarda *Citrobacter* spp. kaynaklı kan dolaşım yolu enfeksiyonlarının özelliklerini değerlendiren çalışmalar nadirdir. Çalışmamızın amacı, hastanede izlenen ve kan kültür örneklerinde *Citrobacter* spp. üreyen olguların klinik ve laboratuvar bulguları ile antibiyotik direncinin belirlenmesi, mortalite oranı ve prognozın saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya, üçüncü basamak bir hastanede Aralık 2013-Nisan 2021 tarihleri arasında yatan ve kan kültürlerinde *Citrobacter* spp. üremesi olan hastalar alınmıştır. Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, santral venöz kateter varlığı, mekanik ventilasyon kullanımı, total parenteral beslenme, laboratuvar bulguları, hastanede yatış süresi, diğer alınan steril alan kültür örnekleri, kültür antibiyogramları, verilen antimikrobiyal tedaviler değişkenler olarak belirlenerek, önceden hazırlanmış formlara kaydedildi.

Abstract

Objective: *Citrobacter* spp. is a gram-negative bacterium from the *Enterobacteriaceae* family that is an opportunistic pathogen causing infections such as urinary tract, respiratory tract, surgical wounds and bacteremia. Although *Citrobacter* strains colonizing the human gastrointestinal tract are traditionally thought to have low virulence, they can cause serious clinical pictures, especially in immunocompromised, neonatal and elderly groups. In recent years, it has been shown that the association with mortality is higher with the spread of multidrug resistant strains. In Türkiye, studies evaluating the characteristics of bloodstream infections caused by *Citrobacter* spp. in pediatric patients are rare. The aim of our study was to determine the clinical and laboratory findings, antibiotic resistance, mortality rate and prognosis of hospitalized patients with *Citrobacter* spp. in blood culture samples.

Material and Methods: Patients hospitalized in a tertiary care hospital between December 2013 and April 2021 with *Citrobacter* spp. growth in blood cultures were included in this study. Age, sex, comorbidities, presence of central venous catheter, use of mechanical ventilation, total parenteral nutrition, laboratory findings, duration of hospitalization, other sterile field culture samples, culture antibiograms, and antimicrobial treatments were determined as variables and recorded on pre-prepared forms.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Arife Özer

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

E-mail: drozerarife@gmail.com

Geliş Tarihi: 23.02.2024

Kabul Tarihi: 29.07.2024

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 13.12.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen dokuz hastanın ortalama yaşı dört ay (min. 10 gün-maks. 30 ay) idi. Hastaların 2 (%22.2)'si erkek, 7 (%77.8)'si kızdı. En sık yatış nedeni bronkopnömoni (n= 3, %33.3) idi. *Citrobacter* spp. üremesi olan 6 (%66.6) hastanın entübe şekilde izlendiği görüldü. *Citrobacter* spp. üremelerinin %44.4'ü (n= 4) *Citrobacter freundii*, %22.2'si (n= 2) *Citrobacter koseri*, %22.2'si (n= 2) *Citrobacter werkmanii* ve %11.1'i (n= 1) *Citrobacter farmeri* idi. Hastaların tümünde periferik kan kültüründe üreme olmakla beraber, eş zamanlı %44.4'ünde (n= 4) santral venöz kateterde, %11.1'inde (n= 1) batin içi alınan örnekte ve %11.1'inde (n= 1) beyin omurilik sıvı kültüründe de üreme saptandı. *Citrobacter* türlerinin 8 (%88.8)'inin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif olduğu ve ayrıca iki hastada (22.2%) karbapenem direnci olduğu görüldü. Hastalardaki 30 günlük mortalite oranı %11.1 (n= 1) olarak gözlemlendi.

Sonuç: *Citrobacter* türlerinin izole edildiği hastalarda, bu mikroorganizmanın kolonizasyon, kontaminasyon veya enfeksiyon etkeni olarak doğru bir şekilde değerlendirilmesi, erken tanı konulması ve uygun tedaviye başlanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Citrobacter* spp., çocuk, kan dolaşım yolu enfeksiyonu

Giriş

Citrobacter spp. cinsi bakteriler *Enterobacteriaceae* ailesinden anaerob, gram negatif basillerdir. *Citrobacter* suşları, su, toprak gibi ortamlarda, yiyeceklerde, hayvan ve insanların gastrointestinal sisteminde bulunabilir (1). Tanımlanmış 11 türü olan *Citrobacter* suşlarının insanlarda enfeksiyon etkeni olarak en sık *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri* ve *Citrobacter farmeri* olmak üzere başlıca üç türü izole edilmiştir (1,2). *Citrobacter* enfeksiyonu nadirdir; tüm gram-negatif enfeksiyonların %0.8'ini, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlardaki tüm *Enterobacteriaceae* izolatlarının %3-6'sını oluşturur (3). İmmün sistemi baskılanmış kişilerde, yenidoğanlarda, 65 yaş üzeri hastalarda mortalite ve morbiditesi yüksek enfeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Riskli gruplarda sıklıkla bakteriyemi, menenjit, santral sinir sisteminde apse, pnömoni, akciğer apsesi, cerrahi alan enfeksiyonları (özellikle intra-abdominal), ishal, osteomyelit, septik artrit gibi enfeksiyonlara neden olabilen *Citrobacter* enfeksiyonları, antibiyotiklere karşı çoklu ilaç direnci geliştirerek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (4). Türkiye'de çocuk hastalarda *Citrobacter* spp. kaynaklı kan dolaşım yolu enfeksiyonlarının özelliklerini değerlendiren çalışmalar nadirdir ve Türkiye'deki sıklığı hakkında veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; hastanede yatırılarak izlenen ve kan kültüründe *Citrobacter* suşları izole edilen çocuk hastalarda, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, antibiyotik direnci, mortalite oranı ve prognoz değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Grubu

Bu çalışma, Aralık 2013-Nisan 2021 tarihleri arasında üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinde yatırılarak

Results: Median age of the nine patients evaluated in the study was four months (min. 10 days-max. 30 months). Two (22.2%) of the patients were males and seven (77.8%) were females. The most common reason for hospitalization was bronchopneumonia (n= 3, 33.3%). Six (66.6%) patients with *Citrobacter* spp. growth were intubated. Of the *Citrobacter* spp. growths, 44.4% (n= 4) were *Citrobacter freundii*, 22.2% (n= 2) were *Citrobacter koseri*, 22.2% (n= 2) were *Citrobacter werkmanii* and 11.1% (n= 1) were *Citrobacter farmeri*. Although all patients had growth in peripheral blood cultures, 44.4% (n= 4) had growth in central venous catheters, 11.1% (n= 1) had growth in intra-abdominal samples and 11.1% (n= 1) had growth in cerebrospinal fluid cultures. Eight (88.8%) of the *Citrobacter* species were extended spectrum beta-lactamase positive and two patients (22.2%) had carbapenem resistance. Thirty-day mortality rate was 11.1% (n= 1).

Conclusion: In patients in whom *Citrobacter* species are isolated, it is important to correctly evaluate this microorganism as a colonization, contamination or infection agent, make an early diagnosis and start appropriate treatment.

Keywords: *Citrobacter* spp., child, bloodstream infection

izlenen, 0-18 yaş arası ve periferik kan kültüründe *Citrobacter* spp. üremesi olan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Veri Toplanması

Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, santral venöz kateter (SVK) varlığı, mekanik ventilasyon kullanımı, total parenteral beslenme (TPN) kullanımı, laboratuvar bulguları [beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP)], hastanede yatış süresi, periferik kan kültürü ve diğer steril alan kültür örnekleri (SVK kan kültürü, beyin omurilik sıvı kültürü, kapalı boşluk sıvı kültürü), kültür antibiyogramları, verilen antimikrobiyal tedaviler, prognoz ve 30 günlük mortalite oranı retrospektif olarak kaydedildi.

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, ilk başvuru sırasında tespit edilemeyen, hastanede yatışın üçüncü gün ve sonrasında ortaya çıkan, lokalize veya sistemik enfeksiyon olarak tanımlandı (5).

Nötropeni; absolü nötrofil sayısı (ANS) $<1.5 \times 10^9/L$, trombositopeni; trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$ ve CRP yüksekliği >0.5 mg/dL olarak belirlendi. Çoklu ilaç direnci (ÇİD), üç veya daha fazla farklı sınıftan en az bir antibiyotiğe karşı direnç olarak tanımlandı (6).

Kan kültürleri, kişisel koruyucu önlemler alındıktan sonra asepsi/antisepsi kurallarına uygun olarak hastanın yaşına ve kilosuna uygun hacimde (en az 1 ml) periferik damardan ve eş zamanlı (varsa SVK'den) kan alınıp yine asepsi şartlarında hasta başında kan kültür şişelerine ekim yapılarak alındı. *Citrobacter* spp. bakteriyemisi klinik bulguları uyumlu olan hasta da en az bir periferik kan kültüründe *Citrobacter* spp. üremesi olarak tanımlandı. Kateter ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu (KİKDE) tanısı literatür eşliğinde konuldu (7).

Mikrobiyolojik Yöntem

Hastalardan uygun şartlarda alınan örnekler, %5 koyun kanlı agar ve “eosin methylene blue” (EMB) çikolata agar besiyerlerinin yüzeyine steril özeler kullanılarak inoküle edilmiştir. Besiyeri plakları 37 °C’lik inkübatörde 18-24 saat aerob ortamda 48 saat anaerob ortamda inkübe edilmiş ve üremesi olan kültürler incelemeye alınmıştır. Hastaların aynı tür örneklerindeki tekrarlayan üremelerden ilki çalışmaya alınmıştır. Elde edilen izolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri konvansiyel yöntemler ve VITEK 2 Compact (bioMérieux, Marcy l’Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile çalışılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları Ocak 2017 tarihine kadar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) daha sonrasında ise The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir (8). Artmış dozda duyarlı “intermediate” tespit edilen suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir (9).

İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS Statistics, versiyon 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer şeklinde, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde gösterildi.

Çalışma için hastanemizin klinik araştırmalar etik kurulundan 25.05.2023 tarih ve 857 protokol numaralı 158 karar numarası ile etik kurul izin belgesi alınmıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve iyi klinik uygulamalarında açıklanan ilkelere uygun olarak ve yasalara bağlı olarak uygulanmıştır.

Bulgular

Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların 2 (%22.2)’si erkek 7 (%78.7)’si kızdı. Hastaların ortanca yaşı dört ay (min. 10 günlük-maks. 30 ay) idi. En sık yatış nedeni bronkopnömoni (%33.3) idi. Hastaların ikisi hariç hepsinde en az bir veya daha fazla eşlik eden hastalık olduğu görüldü. Hastalarda en sık eşlik eden hastalık Down sendromu ve kardiyopati (atrioventriküler septal defekt) (n= 2, %22.2) birlikteliğiydi. Hastaların yatışlarının ortalama 18.4. gününde (min. 0-maks. 53 gün) alınan kan kültürlerine *Citrobacter* spp. üremesi tespit edildi. Yedi (%77.7) hastanın üremesi sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Hastaların en sık (n= 4, %44.4) yattığı servis çocuk yoğun bakım ünitesiydi. Hastaların %44.4’ünde (n= 4) SVK mevcuttu. İkisinde subklavian ven kateter, birinde internal juguler ven kateter ve diğer hastanın ise port kateter mevcuttu. Hastaların 6 (%66.6) tanesi TPN desteği almaktaydı ve bu hastalarda TPN süresi dört ile 105 gün arasında olup, bir hasta dışında TPN süresinin en az 15 gün olduğu görüldü. *Citrobacter* spp. üremesi olan 6 (%66.6) hastanın entübe şekilde izlendiği görüldü. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Erkek, n (%)	2 (%22.2)
Kız, n (%)	7 (%77.8)
Yaş (ortanca)	4 ay (10 gün-30 ay)
Hastaneye yatış nedeni, n (%)	
Bronkopnömoni	3 (%33.3)
Status epilepticus	1 (%11.1)
İntestinal atrezi	1 (%11.1)
Miyozit	1 (%11.1)
Kolon perforasyonu	1 (%11.1)
Akut gastroenterit	1 (%11.1)
Geç neonatal sepsis	1 (%11.1)
Alta yatan hastalıklar, n (%)	
Down sendromu ve kardiyopati	2 (%22.2)
Prematürite ve nörometabolik hastalık	1 (%11.1)
İntestinal atrezi	1 (%11.1)
Duchenne musküler distrofi	1 (%11.1)
Konjenital diyare	1 (%11.1)
Kolon perforasyonu	1 (%11.1)
Yok	2 (%22.2)
Servisler, n (%)	
Çocuk enfeksiyon hastalıkları	1 (%11.1)
Çocuk yoğun bakım ünitesi	4 (%44.4)
Çocuk cerrahisi yoğun bakım	2 (% 22.2)
Yenidoğan yoğun bakım	2 (%22.2)
Klinik özellikler, n (%)	
Santral venöz kateter	4 (%44.4)
Subklavian ven kateteri	2 (%22.2)
İnternal juguler ven kateteri	1 (%11.1)
Port kateter	1 (%11.1)
TPN	6 (%66.6)
Entübasyon	6 (%66.6)
Semptom ve bulgular, n (%)	
Ateş	6 (%66.6)
Taşikardi	2 (%22.2)
Takipne	2 (%22.2)
Hipotansiyon	3 (%33.3)
Siyanoz	1 (%11.1)
Kusma	2 (%22.2)
İshal	2 (%22.2)
Batın distansiyonu	2 (%22.2)
Fontanel bombeliği	1 (%11.1)
<i>Citrobacter</i> türü, n (%)	
<i>C. freundii</i>	4 (%44.4)
<i>C. koseri</i>	2 (%22.2)
<i>C. werkmanii</i>	2 (%22.2)
<i>C. farmeri</i>	1 (%11.1)

TPN: Total parenteral nütrisyon.

Citrobacter spp. Enfeksiyonu ile İlişkili Bulgular

Çalışma süresince toplam dokuz hastada *Citrobacter* spp. ilişkili kan dolaşım yolu enfeksiyonu saptandı. *Citrobacter* spp. üremelerinin %44.4'ü (n= 4) *C. freundii*, %22.2'si (n= 2), *C. koseri* %22.2'si (n= 2), *Citrobacter werkmanii* ve %11.1'i (n= 1) *C. farmeri* idi. Hastaların hepsinde periferik kan kültüründe üreme olmakla beraber %44.4'ünde (n= 4) SVK'den alınan örnekte üreme, %11.1'inde (n= 1) batin içi alınan örnekte üreme ve %11.1'inde (n= 1) beyin omurilik sıvı kültüründe üreme saptandı. Olgularda, *Citrobacter* spp. dışında başka üremeler saptanmamıştır.

Citrobacter spp. üremesi olan hastaların 6 (%66.6)'sında ateş, 3 (%33.3)'ünde hipotansiyon, 2 (%22.2)'sinde takipne, 2 (%22.2)'sinde taşikardi, 2 (%22.2)'sinde ishal eşlik ettiği görüldü. Hastaların klinik bulguları Tablo 2'de özetlendi.

Citrobacter spp. üremesi olan hastaların üreme olduğu tarihte bakılan beyaz küre sayısı $7806.7 \pm 4753.0 \times 10^9/L$ (700-16500 $\times 10^9/L$), hemoglobin değeri 10.2 ± 1.6 g/dL (8.3-13.2 g/dL), trombosit sayısı $233355 \pm 161968 \times 10^9/L$ (11200-475000 $\times 10^9/L$), C-reaktif protein 79.8 ± 42.4 mg/dL (6.4-123.0 mg/dL). Hastaların 1 (%11.1)'inde nötropeni, 3 (%33.3)'ünde trombositopeni saptandı.

Citrobacter spp. Türlerinin Antimikrobiyal Duyarlılık Sonucu

Citrobacter türlerinin 8 (%88.8)'inin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif olduğu ve ayrıca 2 (%22.2) hastada karbapenem direnci olduğu görüldü. İzolatların %33.3 (n= 3)'ünde amikasin direnci, %33.3'ünde (n= 3) gentamisin direnci, %44.4'ünde (n= 4) trimetoprim/sulfametoksazol direnci, %5.6'sında (n= 5) piperasilin/tazobaktam direnci olduğu görüldü. Tigesklin direnci test edilen beş izolatın birinde (%20) tespit edildi. Meropenem direnci %22.2 (n= 1) oranında tespit edildi. Siprofloksasin direnci tespit edilmedi.

Hastaların Antimikrobiyal Tedavileri ve Prognozları

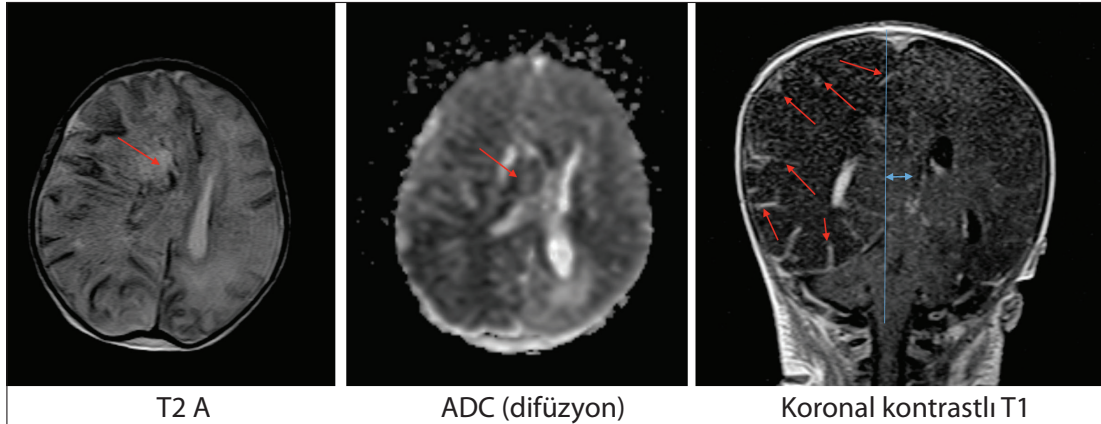
Hastaların tedavileri çeşitlilik göstermekle beraber beş hastaya meropenem, bir hastaya sefotaksim ve gentamisin kombinasyonu, bir hastaya kolistin ve amikasin kombinasyonu, bir hastaya piperasilin/tazobaktam ve amikasin kombinasyonu, bir hastaya siprofloksasin tedavisi verildi. Hastalara klinik durumlarına göre 14-21 gün arasında değişen sürelerde tedavi verildi. Meningoensefalit ve beyin apsesi tanısı alan olgu meropenem ve amikasin kombinasyon tedavisinin dördüncü gününde beyin cerrahisi olan bir merkeze sevk edildi. Hastaların klinik özellikleri ve üreme sonrası aldığı antibiyotik tedavileri ve süreleri Tablo 2'de verildi.

Hastaların bir tanesinde çoklu beyin apse odakları mevcut olup bu hastanın alınan beyin omurilik sıvı kültüründe *C. koseri* üremesi mevcuttu (Şekil 1). Hastalarda 30 günlük mortalite %11.1 (n= 1) olarak gözlemlendi. Mortalite izlenen hastada mitokondiral sitopati mevcuttu.

Table 2. *Citrobacter* spp. kan dolaşım yolu enfeksiyonu olan hastaların klinik özellikleri, tedavileri ve prognozu

Yaş (ay)	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8	Hasta 9
Cinsiyet	K	K	K	E	K	K	K	K	E
Alta yatan hastalık/ Hastaneye yatış nedeni	Down sendromu ve AVSD/ Bronkopnömoni	PM ve NMH/ Status epilepticus	İntestinal atrezi/ İntestinal atrezi	Duchenne musküler distrofi/Miyozit	Konjenital diyare/ Akut gastroenterit	Yok/Geç neonatal sepsis	Mitokondriyal sitopati/ Bronkopnömoni	Down sendromu ve AVSD/ Bronkopnömoni	Yok/Kolon perforasyonu
Üreme yeri	Periferik kan ve kateter	Periferik kan	Periferik kan	Periferik kan	Periferik kan ve kateter	Periferik kan ve BOS	Periferik kan ve kateter	Periferik kan ve kateter	Periferik kan ve batin içi sıvı
Üreyen etken	<i>C. farmeri</i>	<i>C. freundii</i>	<i>C. freundii</i>	<i>C. werkmanii</i>	<i>C. koseri</i>	<i>C. koseri</i>	<i>C. werkmanii</i>	<i>C. freundii</i>	<i>C. freundii</i>
Antibiyogram sonucu	GSBL pozitif	Karbapenem dirençli	GSBL pozitif	GSBL negatif	GSBL pozitif	GSBL pozitif	GSBL pozitif	Karbapenem dirençli	GSBL pozitif
Antibiyotik tedavisi (gün)	Piperasilin tazobaktam (24)+amikasin (10)	Amikasin (10)+kolistin (21)	Meropenem (16)	Sefotaksim (15)+gentamisin (7)	Meropenem (21)	Meropenem (4)+amikasin (4)	Meropenem (20)	Piperasilin tazobaktam (5)+siprofloksasin (12)	Meropenem (14)
Prognoz	Taburcu	Taburcu	Taburcu	Taburcu	Taburcu	Diş merkeze 5. gün sevk	Eksitus	Taburcu	Taburcu

K: Kadın, E: Erkek, PM: Prematürite, NMH: Nörometabolik hastalık, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, BOS: Beyin omurilik sıvısı, AVSD: Atriyoventriküler septal defekt.



Şekil 1. *C. koseri* üremesine bağlı çoklu beyin apse odakları olan hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi. T2 A ve difüzyon (ADC) görüntülerde apse içerisinde difüzyon kısıtlaması izleniyor (kırmızı oklar). Difüzyon kısıtlaması apseyi destekliyor. Kontrastlı incelemede yaygın pakimeningeal kontrastlanma (kırmızı oklar), sağ serebral parankimde ödem ve orta hatta çift izleniyor (mavi ok). Bulgular sağda serebrit+beyin ödemi ve menenjit düşündürüyor (meningoensefalit).

Tartışma

Çalışmamızda *Citrobacter* spp. enfeksiyonu olan dokuz hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, antibiyotik duyarlılık oranlarının morbidite ve mortalite üzerine ilişkisi retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarımızın çoğu yoğun bakımda izlenmekte olup tüm olgularda *Citrobacter* bakteriyemisi saptandı ve %44.4'ü *C. freundii* üremesi mevcuttu. Ayrıca hastaların %88.8'inde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif olduğu ve %22.2'sinde karbapenem direnci, %55.6'sında piperasilin/tazobaktam direnci %33.3'ünde amikasin direnci saptandı ve siprofloksasin direnci tespit edilmedi. Hastalarda 30 günlük mortalite %11.1 olarak hesaplandı.

Citrobacter spp., özellikle yenidoğanlarda (YD), 65 yaş üzeri erişkinlerde, diyabetiklerde, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, ciddi enfeksiyonlara neden olabildiği bilinmektedir (10,11). Çalışmamızda, olguların 8 (%88.8)'i yoğun bakım ünitesinde yatmakta olup 2 (%22.2)'si yenidoğan yoğun bakım ünitesindeydi ve 2 (%22.2)'sinde Down sendromu mevcuttu ve immünsupresif tanımlı olgu bulunmamaktaydı. Genel olarak hastanede yatan olgulardan alınan kan kültürlerinde *Citrobacter* spp. üremesi çalışmalarda %0.5 olarak bildirilmiştir ve nadir bakteriyemi nedenidir (12). Türkiye'de, çocuk hastalarda *Citrobacter* spp. kaynaklı kan dolaşım yolu enfeksiyonlarını değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır (13). *Citrobacter* spp. enfeksiyonları sıklıkla hastane kökenli olup, eşlik eden hastalıkları olan hastalarda görülmekte ve genellikle *Citrobacter* türleri antimikrobiyal ilaçlara dirençlidir (1,3,6,14). Mohanty ve arkadaşları yatan ve ayakta izlenen poliklinik hastalarında, üç günlük YD ile 87 yaş arasında değişen olgularda, *Citrobacter* spp. izole ettikleri toplam 205 hastanın %88.3'ünde altta yatan hastalıklarının olduğunu ve hastaların %94.6'sının sağlık hizmeti ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (14). Çalışmamızda da örneklem sayısı az olmakla birlikte literatüre uyumlu olarak vakaların çoğunluğunda (n= 7, %77.7)'sinde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon olarak saptanmıştır.

Brenner ve arkadaşları 112 suşun genetik akrabalığını belirlemek için yaptığı bir çalışmada *C. amalonaticus*, *C. freundii*, *C. koseri*, *C. werkmanii*, *C. farmeri*, *C. braakii*, *C. gillienii*, vb. içeren 11 suş saptanmıştır ve *C. freundii*, ve *C. youngae*'nin insanlar için patojen olduğunu belirtmiştir. İzole edilen türlere baktığımızda bizim çalışmamızda en sık olarak %44.4 oranında *C. freundii* ve ikinci sırada %22.2 ile *C. koseri* idi (15). Çalışmalarda özellikle neonatal menenjitte karşımıza en sık çıkan tür olan *C. koseri* 32.000 kDa moleküler ağırlığa sahip bir dış zar proteini ile intrafagositik öldürmeye karşı direnç göstermesi sebebiyle menenjit, ventrikülit, beyinde çoklu apse oluşumu ve mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir (16,17). Çalışmamızda da *C. koseri*, yenidoğan beyin apseli bir olguda saptanmıştır. Samonis ve arkadaşlarının, retrospektif olarak 12 yıl boyunca 70 erişkin olguyu değerlendirdiği bir çalışmada; en sık saptanan *Citrobacter* türü *C. freundii* (%71.8) idi. Bunu *C. koseri* (%23.1) ve *C. braakii* (%3.8) takip ediyordu. Çalışmalarında en yaygın ilişkili enfeksiyon kaynağı, idrar yolu enfeksiyonu (%52.6), karın içi (%14.1), cerrahi bölge (%7.7), deri ve yumuşak doku (%6.4) ve solunum yolu enfeksiyonları (%6.4) idi (18). *Citrobacter* spp. erişkinde idrar yolu enfeksiyonu yaparken çocuklarda nadiren idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak bilinmektedir (19). Çalışmamızda çocuk yaş grubunda, en sık yatış nedeni bronkopnömoni olup bakteriyeminin en sık primer kaynağıydı.

Citrobacter türlerinde gözlenen antibiyotik direnci geniş bir spektrum göstermektedir. İlk başta kontaminasyon ve/veya kolonizasyon olarak değerlendirilen düşük düzeyde virülansa sahip bu bakteriler, zaman içinde antibiyotik kullanımının etkisiyle giderek direnç geliştirmişlerdir. Özellikle ÇİD'li *Citrobacter* türlerinin ortaya çıkışı giderek artan bir endişedir (20). Çoklu ilaca dirençli *C. freundii* suşları, duyarlı suşlarla karşılaştırıldığında daha yüksek hastane mortalitesi oranıyla ilişkilendirilmiştir (21). β -laktamlara, kinolonlara ve aminoglikozidlere dirençli *C. freundii*'nin sıklıkla izole edildiği çeşitli uluslararası sörveyans programları tarafından rapor edilmiştir (22).

Uzun süreli hastanede yatan ve eşlik eden hastalıkları bulunan olgularda, enfeksiyon kontrol önlemleri ile birlikte uygun antibiyotik tedavileri, *Citrobacter* türlerine karşı ilaç dirençli suşların önlenmesi için önemlidir (23). Çalışmamızda, *Citrobacter* türlerinin %88.8'inde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif ve %22.2'sinde karbapenem direnci, %33.3'ünde amikasin ve %33.3'ünde gentamisin direnci saptandı. Örneklem sayımızın az olması ile birlikte *Citrobacter* türlerine göre ilaç direncine baktığımızda, *C. freundii* olgularının (%44.4), yarısında karbapenem direnci, diğer yarısında GSBL pozitif bulundu. Ayrıca karbapenem direnci olan *C. freundii* olgularında, amikasin gentamisin direncinin olduğu görüldü. Çoklu ilaç direnci sadece *C. freundii* olgularında mevcuttu. Daha önce yapılan araştırmaların büyük kısmında, ÇİD *Citrobacter* suşlarının, daha önce antibiyotik tedavisi almış hastalarda daha sık saptandığı görülmüştür (24). Çalışmamızda da ÇİD'i olan olgularının %75'te *Citrobacter* spp. üreme öncesinde uzun süreli hastane yatışı ve çoklu antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. 2019'da yayımlanan ve retrospektif olarak *Citrobacter* spp. üremesi olan olguların değerlendirildiği bir çalışmada; *C. freundii* ve *C. freundii* olmayan bakteriyemi arasında klinik özellikler ve antimikrobiyal duyarlılık oranı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (15). Literatürdeki araştırmalarda, *Citrobacter* türlerinin kinolon grubu ilaçlara karşı direnç prevalansı giderek artmakla birlikte bir analizde *C. freundii*'nin kinolonlara karşı direnç oranı %7.5 ile %23.9 arasında bulunmuştur (6,22). Çalışmamızda *Citrobacter* türlerinin kinolon grubuna karşı direnci saptanmamıştır.

Citrobacter enfeksiyonları tedavisinde, bir antimikrobiyal tedavi kombinasyonunun diğerine üstünlüğünü destekleyen kanıt bulunmamakla birlikte, başlangıç tedavisi olarak genellikle üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin veya karbapenem (genellikle meropenem) ile bir aminoglikozidin birlikte verilmesi önerilmiştir (1). Farmakolojik veriler yakın zamanda meropenemin *C. koseri* ve *C. freundii* enfeksiyonlarının tedavisi için tercih edilen antimikrobiyal olarak düşünülmesine yönelik bir tavsiyeye yol açmıştır (1,25). Genel olarak öneri, antimikrobiyal duyarlılık testi ile tedavinin yönlendirilmesidir. Çalışmamızda olgularımıza, kültür antibiogramına göre meropenem, siprofloksasin ve üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid kombinasyonu tercih edilmiştir.

Literatürde, hastanede yatan *Citrobacter* spp. enfeksiyonu olan hastalarda ölüm oranı %6.8 ve *Citrobacter* bakteriyemisinde bu oranın önemli ölçüde artarak %17.8-56'ya ulaştığı görülmüştür (24,26). Ayrıca ÇİD'li *C. freundii* suşları, diğer duyarlı suşlara kıyasla daha yüksek hastane içi ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir (21). Ayrıca GSBL üreten *Citrobacter* enfeksiyonlarında mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış, uzamış hastanede yatış süresi, hastane kaynaklı enfeksiyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzamış antibiyotik kullanımı, immünsupresif teda-

vi alımı, kronik hastalık varlığı, trombositopeni ve SVK varlığı gibi nedenler birçok çalışmada gösterilmiştir (21,27). Çalışmamızda mortalite gözlenen bir hastada GSBL üreten *Citrobacter* türü üremiştir ve uzamış hastane yatış öyküsü, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, SVK varlığı ve trombositopeni gibi risk faktörleri mevcuttu.

Citrobacter spp. kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarını önlemede, çevre temizliği, enfekte hastaların izolasyonu ve el hijyeni gibi hastane sağlık uygulamalarında gerekli önlemlerin alınmasının yanı sıra, optimal antibiyotik seçimi ve kullanım süresi büyük önem taşımaktadır (28,29).

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması, klinik izlem süreci ile ilgili kayıtlardaki eksiklikler, vaka sayımızın fazla olmaması en önemli kısıtlılıklarıdır. Daha fazla hasta grupları içeren, çok merkezli prospektif izlem ve kayıtların yer aldığı çalışmaların literatür ve klinik izleme faydası olacaktır.

Sonuç

Citrobacter suşları, fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan olgularda mortalite sebebi olabilmektedir. Bu hasta grubunda *Citrobacter* enfeksiyonunun erken tanı ve uygun tedavisinin başlanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, *Citrobacter* mortalitesinin yanı sıra ilaca dirençli suşların azaltılması için de gereklidir.

Teşekkürler

Radyolojik görüntü ve yorumlara yaptığı değerli katkılardan dolayı Dr. Mehmet Çoşkun'a teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için S.B.Ü İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 158, Tarih: 25.05.2023).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - AÖ, İD; Tasarım - AÖ, İD; Denetim - AÖ, İD, NB, AB, GGÖ; Kaynaklar - AÖ, İD; Veri Toplama ve/veya İşleme - AÖ, GGÖ, HA, AAK, ŞŞ, EC, MYÇ, PK, DE, MZ, EYE, AB, MG, İD; Analiz ve/veya Yorumlama - AÖ, İD; Literatür Taraması - AÖ, İD, ŞŞ, MYÇ, EC, MG, DE, PK, MZ Yazıyı yazan - AÖ, İD, NB, AB, GGÖ; Eleştirel İnceleme - AÖ, GGÖ, HA, AAK, ŞŞ, EC, MYÇ, PK, DE, MZ, EYE, AB, MG, İD, NB, MZ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier Health Sciences 2019, p.1020-24.
2. Frederiksen W. *Citrobacter*. Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria, Wiley Online Library 2015, 1-23. <https://doi.org/10.1002/9781118960608.gbm01143>

3. Lavigne JP, Defez C, Bouziges N, Mahamat A, Sotto A. Clinical and molecular epidemiology of multidrug resistant *Citrobacter* spp. infections in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:439-41. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0315-3>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:165-70.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance criteria. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/hai/infectiontypes.html> (Erişim tarihi 6.02.2024).
6. Liu L, Qin L, Hao S, Lan R, Xu B, Guo Y, et al. Lineage, Antimicrobial Resistance and Virulence of *Citrobacter* spp. *Pathogens* 2020;9:195. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030195>
7. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45. <https://doi.org/10.1086/599376>
8. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
9. EUCAST. Erişim adresi: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (Erişim tarihi: 6.02.2024).
10. Borenshtein D, Schauer DB. The Genus *Citrobacter*. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E, editors. *The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria Volume 6: Proteobacteria: Gamma Subclass*. New York: Springer; 2006:90-8. https://doi.org/10.1007/0-387-30746-X_5
11. Aral M, Kireççi E, Doğan ŞS. İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41(4):139-42.
12. Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, Coffman S, Hollis RJ, Edmond MB, et al. Inducible amp C beta-lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: Frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in a national surveillance program (SCOPE). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;28:211-19. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(97\)00064-3](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(97)00064-3)
13. Çalgın MK, Çetinkol Y. Evolution of antibiotic resistance of *Citrobacter* strains isolated from various clinical samples in a university hospital between 2014-2018. *Ankem Derg* 2019;33:65-69. <https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1917>
14. 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;54:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.01.015>
15. Lee R, Choi SM, Jo SJ, Lee J, Cho SY, Kim SH, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility trends in *Citrobacter* bacteremia: An 11-Year single-center experience. *Infect Chemother* 2019;51:1-9. <https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.1.1>
16. Kline MW, Kaplan SL, Hawkins EP, Mason EO Jr. Pathogenesis of brain abscess formation in an infant rat model of *Citrobacter diversus* bacteremia and meningitis. *J Infect Dis* 1988;157:106-12. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.1.106>
17. Rodrigues J, Rocha D, Santos F, João A. Neonatal *Citrobacter koseri* Meningitis: Report of four cases. *Case Rep Pediatr* 2014;2014:195-204. <https://doi.org/10.1155/2014/195204>
18. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, Matthaiou DK, Sidiropoulou V, Maraki S, et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: Characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:61-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0598-z>
19. Gill MA, Schutze GE. *Citrobacter* urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:889-92. <https://doi.org/10.1097/00006454-199910000-00010>
20. Khorasani, G, Salehifar E, Eslami, G. Profile of microorganisms and antimicrobial resistance at a tertiary care referral burn centre in Iran: Emergence of *Citrobacter freundii* as a common microorganism 2008;34:947-52. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2007.12.008>
21. Deal EN, Micek ST, Ritchie DJ, Reichley RM, Dunne WM, Kollef MH. Predictors of in-hospital mortality for bloodstream infections caused by enterobacter species or *Citrobacter freundii*. *Pharmacotherapy* 2007;27:191-9. <https://doi.org/10.1592/phco.27.2.191>
22. Oliveira H, Pinto G, Oliveira A, Oliveira C, Faustino MA, Briers Y. Characterization and genome sequencing of a *Citrobacter freundii* phage CfP1 harboring a lysin active against multidrug-resistant isolates. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016;100:10543-53. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7858-0>
23. Liu L, Zhang L, Zhou H, Yuan M, Hu D, Wang Y, et al. Antimicrobial resistance and molecular characterization of *Citrobacter* spp. causing extraintestinal infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:737636. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.737636>
24. Liu LH, Wang NY, Wu AY, Lin CC, Lee CM, Liu CP. *Citrobacter freundii* bacteremia: Risk factors of mortality and prevalence of resistance genes. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:565-72. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.016>
25. Sullivan KV, Deburger B, Roundtree SS, Ventrola CA, Blecker-Shelly DL, Mortensen JE. Pediatric multicenter evaluation of the Verigene gram-negative blood culture test for rapid detection of inpatient bacteremia involving gram-negative organisms, extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases. *J Clin Microbiol* 2014;52:2416-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.00737-14>
26. Gupta N, Yadav A, Choudhary U, Arora DR. *Citrobacter* bacteremia in a tertiary care hospital. *Scand J Infect Dis* 2003;35:765-8. <https://doi.org/10.1080/00365540310016376>
27. Deveci A, Coban AY. Optimum management of *Citrobacter koseri* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(9):1137-42. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.944505>
28. Sümer Ş, Kurt Azalp Ö, Aygün G, Akalın H, Akova A, Köksal İ. Dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının yönetiminde sık karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri: Klinik pratiğe yönelik uzman görüşü. *FLORA* 2024;29(1):1-24. <https://doi.org/10.5578/flora.2024011051>
29. Fonton P, Hassoun-Kheir N, Harbarth S. Epidemiology of *Citrobacter* spp. infections among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2024;24(1):662. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09575-8>