

توزيع انواع الجنس *Citrobacter* ما بين العينات السريرية والعيّنات البيئية للمستشفى التعليمي في جامعة النهرين

أ.م.د. ذكري عدنان جواد
جامعة كربلاء / كلية العلوم

البحث مستل من أطروحة الدكتوراه للباحث

الخلاصة :

جمعت 438 عينة من المستشفى التعليمي لكلية الطب في جامعة النهرين، شملت 250 عينة سريرية من المرضى كعينات البراز ومسحات المستقيم وعينات الإدرار والدم والقشع والسائل النخاعي الشوكي ومسحات الأنف ومسحات الأذن ومسحات الحجره و 188 عينة من بيئة الردهات وصلالات العمليات في المستشفى وكذلك تم جمع عينات السيطرة المتمثلة بعينات البراز ومسحات المستقيم والبالغ عددها 50 عينة من الأشخاص الأصحاء البالغين و 20 عينة من الأطفال حديثي الولادة، إذ تم عزل ثماني عزلات للجنس *Citrobacter* من العينات السريرية وعينات بيئة المستشفى وعزلة واحدة من عينات السيطرة، وشخصت العزلات وفق الاختبارات المظهرية والكيموحيوية وباستعمال نظام Api20E. من بين الأنواع الثلاثة التي عزلت *C. freundii* و *C. farmeri* و *C. braakii* كان النوع *C. freundii* هو الأكثر شيوعاً إذ شغل نسبة 75% من العزلات السريرية و 50% من العزلات البيئية. اختبرت حساسية النوع *C. freundii* للمضادات الحيوية ووجد بأنه أبدى مقاومة مقدارها 100% لمضادات البيتا لكتام و Chloramphenicol و Tetracycline في حين أبدى حساسية مقدارها 60% لمضاد الـ Gentamicin و 100% لمضادات الـ Nitrofurantoin و Nalidixic acid و Neomycin.

Summary

Four hundred and thirty eight specimens were collected from educational hospital in Al-Nahrain University, including 250 clinical specimens from patients such as (stool, rectal swabs, urine, blood, sputum, cerebrospinal fluid and wounds ,ear ,nasal and throat swabs) and 188 environmental specimens from patient halls and operation rooms in the hospital . The control specimens included 50 stool specimens from healthy adults and 20 stool specimens and rectal swabs from healthy neonates.

Eight isolates of the genus *Citrobacter* were obtained from both clinical and environmental specimens and one isolate were obtained from control specimens. These isolates were identified according to morphological and biochemical tests, furthermore, the identification was confirmed using the Api 20 E systems.

Three species belonging to the genus *Citrobacter* have been obtained, these are *C. freundii*, *C. farmeri* and *C. braakii*, the former was the most frequent species with isolation percentage about 75% from clinical isolates and 50% from environmental isolates.

The sensitivity of *C. freundii* against antibiotics was tested and the results showed that naldixic acid, nitrofurantoin and neomycin were found to be the most effective against local isolates of *C. freundii* with percentage of sensitivity 100% and their sensitivity to gentamicin was about 60%, while all isolates were resistant to β -lactams, tetracycline and chloremphenicol.

المقدمة :

يعد الجنس *Citrobacter* أحد أجناس العائلة المعوية (Enterobacteriaceae)، ويوجد بشكل طبيعي في براز الإنسان والحيوانات الأخرى فضلاً عن وجوده في المياه والتربة والأغذية والمجاري. إلا أنه عرف مؤخراً كممرض انتهازية (Opportunistic pathogen)، إذ تم عزله من عينات سريرية مختلفة كعينات البراز والإدرار وعينات القشع والدم إذ تعد الأنواع التابعة له مسببات لخمج المستشفى (Nosocomial infection) والأخماج المختلفة لاسيما في الأشخاص المثبطين مناعياً (Immunocompromized) [2,1]

يسبب النوع *C. freundii* الأخماج الغازية (Invasive infections) والانتهازية كالتهاب السحايا (Meningitis) وتقيحات الدماغ (Brain abscesses) وكذلك يسبب خمج السبيل البولي (Urinary tract infection) وحالات الإسهال عند الأطفال فضلاً عن خمج الجروح بما فيها جروح العمليات، وأن المعرفة بإمراضية جرثومة الـ *C. freundii* المتضمنة قابليتها على الغزو هي غير معروفة [4,3]. كما عرفت جرثومة الـ *Citrobacter* كمسبب مهم لانتان الدم في حديثي الولادة (Neonatal) [5]

(septicemia). وجد سوغاندي وجماعته [6] أن حوالي 60.29% من العزلات الجرثومية المعزولة من دم الأطفال حديثي الولادة المصابين بالانتان (Neonatal sepsis) كانت من العصيات السالبة لملون غرام ومثلت جرثومة الـ *Citrobacter* الغالبية من تلك العزلات. كما وجد راو وجماعته [7] إن حوالي 56% من حالات الانتان الدموي (Septicemia) في حديثي الولادة هي بسبب الجراثيم السالبة لملون غرام وكانت أكثرها شيوعاً *Pseudomonas* و *Citrobacter* و *Klebsiella*. إن من أهم الاخماج في حديثي الولادة التي تسببها الأنواع التابعة لجنس *Citrobacter* هي أخماج الجهاز العصبي المركزي (Central nervous system infections) مثل التهاب السحايا (Meningitis) وخراجات الدماغ (Brain abscesses) [9,8].

وذكر هوانغ وجماعته [10] أن الأنواع الجرثومية *C. freundii* و *E. coli* و group B streptococcus و *Listeria monocytogenes* لها القابلية على عبور الحاجز بين الدماغ والدم (Blood-brain barrier) وتمتلك قابلية على عبور الخلايا (Transcytosis) وسجل خمج جروح ما بعد العمليات بسبب جرثومة *C. freundii* في الأشخاص البالغين من قبل لبسكي وجماعته [11] لاسيما أن لها المقدرة على استعمار (Colonization) واستيطان الجلد لحديثي الولادة لمدد طويلة الأمر الذي يجعلها مستودعاً للاخماج الغازية (Invasive infections) التي يكتسبها المريض من المستشفى [9] وعند دراسة الاخماج السطحية (Surface infections) في حديثي الولادة، أن حوالي 48.5% من حالات التهاب ملتحة العين (Conjunctivitis) كانت بسبب الجراثيم السالبة لملون غرام (Gram-negative bacteria)، وشغلت جرثومة *C. freundii* حوالي 2.2% منها [12]. تقاوم غالبية سلالات النوع *C. freundii* عدداً كبيراً من المضادات الحيوية إذ وصف هذا النوع بأنه ذو مقاومة متعددة للمضادات (Multidrug resistant)، إذ أن له القابلية على إنتاج إنزيمات الـ β -lactamase المسؤولة عن تحطيم مضادات الـ β -lactam [14,13]. و تمتلك البلازميد ذا الوزن الجزيئي الكبير المسؤول عن المقاومة لمضادات الـ Chloramphenicol والـ Tetracyclin والـ Kanamycin وكذلك فأنها مقاومة لمضادات الـ Ampicillin والـ Erythromycin والـ Streptomycin والـ Sulfolurazol، ولكنها حساسة لمضاد الـ Nalidixic acid [13]. وأشار وانغ وجماعته [15] في الدراسة التي قام بها في تايوان إلى أن هنالك تزايداً في سلالات الـ *C. freundii* المقاومة لمضادات الكلايكوسيدات الامينية (Aminoglycosides) والكوينولونات (quinolones) فضلاً عن مضادات البيبتاكتام في الفترة ما بين 1987 و 1998. ولقلة الاهتمام بهذه الجرثومة محلياً، يكمن الهدف من الدراسة في محاولة التعرف على ابرز الانواع العائدة لها والمتواجدة سريرياً وبيئياً.

المواد وطرائق العمل

جمع العينات :

تم جمع 250 عينة من مراجعي المستشفى التعليمي في كلية الطب /النهرين والمرضى الراقدين فيها تضمنت عينات البراز ومسحات المستقيم وعينات الادرار والدم والقشع والسائل النخاعي الشوكي ومسحات الانف ومسحات الاذن ومسحات الحنجرة ومسحات الجروح وجروح ما بعد العمليات. كذلك تم جمع 188 عينة من بيئة الردهات وصلالات العمليات باستخدام المسحات القطنية من الارضيات والفرش والعربات والمطهرات وادوات الجراحة وحاويات القطن والطاولات والمغاسل والنوافذ وحاضنات الخدج وكذلك ايدي وانوف وحناجر العاملين في تلك الصالات والردهات. تم العزل على وسط غراء الدم باعتباره وسط عزل عام من ثم وسط غراء الماكونكي كونه وسط اختياري للجراثيم السالبة لملون غرام.

التشخيص المختبري :

شخصت العزلات الجرثومية بالاعتماد على مصنف بيرجي [1] و [16] وباستعمال الطرائق المتبعة من قبل [17] و [18]، كما تم استخدام نظام Api 20 E systems لتعزيز التشخيص وتأكيد. اختبار حساسية النوع *C. freundii* للمضادات الحيوية : تم اتباع طريقة باور وجماعته [19] لاختبار حساسية العزلات الجرثومية للمضادات وذلك باستعمال اقراص المضادات الحيوية

النتائج والمناقشة :

التشخيص

من خلال دراسة الخواص المزرعية والمجهريّة والكيموجيوية، ظهرت جرثومة *Citrobacter* بأنها عصيات سالبة لملون غرام، متحركة، سالبة لاختبار الاوكسيديز ومنتجة لإنزيم الكاتاليز، موجبة لاختبار المثيل الأحمر، سالبة لاختبار إنتاج الاسيتوين (VP)، (سالبة - متغيرة) لاختبار الاندول، متغيرة في إنتاجها للـ H_2S ، وليس لها القدرة على تميع الجيلاتين. ويتسم النوع *C. freundii* بأن له القدرة غالباً على استهلاك السترات كمصدر كربوني وحيد وضعيف - سالب الإنتاج لإنزيم اليوريز، وتخمر الأنواع التابعة لجنس الـ *Citrobacter* عدداً من السكريات مثل الكلوكوز والرامنوز والكلسيرول والمانيتول (الجدول 1).

جدول (1) الاختبارات التشخيصية للغلزلات الجرثومية لأنواع الجنس *Citrobacter*

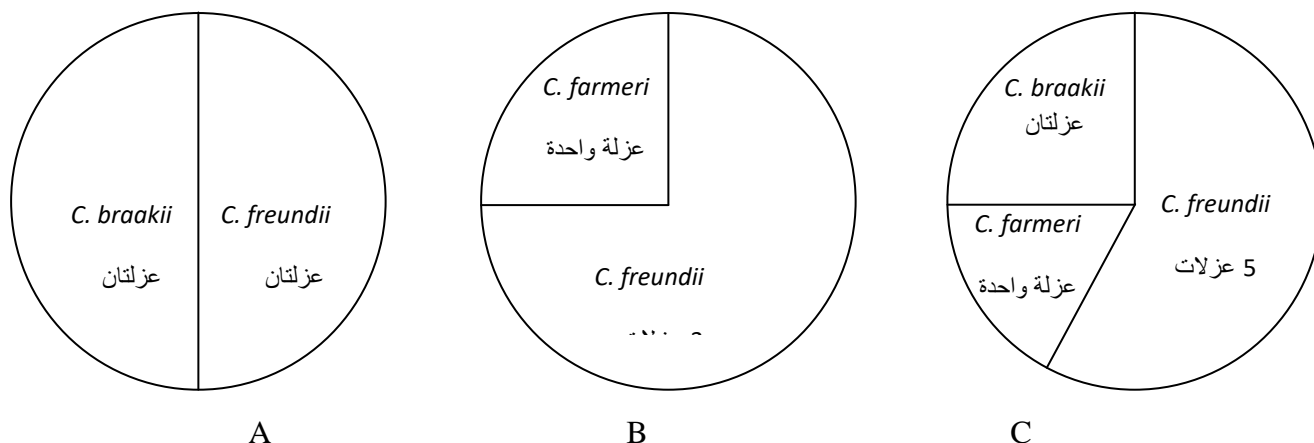
<i>C. braakii</i> E8	<i>C. freundii</i> E7	<i>C. freundii</i> E6	<i>C. braakii</i> E5	<i>C. freundii</i> W4	<i>C. freundii</i> U3	<i>C. farmeri</i> S2	<i>C. freundii</i> S1	الاختبارات التشخيصية
N.F.	L.F.	R.F.	L.F.	R.F.	R.F.	L.F.	L.F.	النمو على وسط غراء الماكونكي
Y.	Y.	Y.	Y.	Y.	Y.	Y.	Y.	النمو على وسط XLD
K/A	A/A	A/A	A/A	A/A	A/A	A/A	A/A	النمو على وسط TSI
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار الأوكسيديز
+	+	+	+	+	+	+	+	اختبار الكاتاليز
-	-	-	-	-	-	+	-	اختبار الاندول
+	+	+	+	+	+	+	+	اختبار أحمر المثل MR
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار إنتاج الاستون VP
-	+	+	+	+	-	-	+	اختبار استهلاك السترات
-	+w	-	-	-	-	-	-	إنتاج إنزيم اليوريز
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار TDA
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار PDA
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار إنزيم تميع الجيلاتين
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار LDC
+	-	-	+	-	-	+	-	اختبار ODC
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار حلمة الاسكولين
+	+	+	+	+	+	+	+	قابلية النمو بوجود السيانيد
-	-	-	-	-	-	-	-	استهلاك المالنات
+	+	+	+	+	+	+	+	الحركة
-	-	-	-	-	-	-	-	إنتاج إنزيم DNase
-	+	+	+	+	+	+	+	ONPG
-	-	-	-	-	-	-	-	اختبار ADH
-	+	+	-	+	-	-	+	إنتاج غاز H ₂ S
A	A	A	A	A	A	A	A	تخمير السكريات
A	A	A	A	A	A	A	A	Glycerol
A	A	A	A	A	A	A	A	Glucose
A	-	-	-	-	-	-	-	Adonitol
-	A	-	-	A	A	A	A	Rhaffnose
A	-	-	-	-	-	-	-	Dulcitol
-	A	A	-	-	A	A	A	Sucrose
-	A	-	A	A	A	A	A	Arabinose
A	A	A	A	A	A	A	A	Mannitol
-	-	-	-	-	-	-	-	Inositol
A	A	A	A	A	A	A	A	Rhamnose
A	A	A	A	A	-	A	A	Melibiose

R.F = Rapid lactose fermentation.
 L.F. = Late lactose fermentation.
 N.F. = Non lactose fermentation.
 A/A = Acidic slant / Acidic but.
 K/A = Alkaline slant/ Acidic but.
 XLD = Xylose lysine deoxycholate agar.
 TSI = Triple sugar iron agar.
 TDA = Tryptophane deaminase.
 PDA = Phenylalanine deaminase
 LDC = Lysine decarboxylase.
 ODC = Ornithine decarboxylase.

ONPG = Ortho-nitrophenyl galactosidase.
 ADH = Arginine dihydrolase
 H₂S = Hydrogen sulfide.
 w+ = Weak positive.
 A = Acid from fermentation.

- توزيع الأنواع التابعة للجنس *Citrobacter* بين العزلات

وجد بأن النوع *C. freundii* هو الأكثر شيوعاً ضمن العينات السريرية و عينات بيئة المستشفى إذ بلغ عدد عزلاته 5 عزلات مقارنة بالنوعين *C. braakii* و *C. farmeri*، (الشكل 1). عزلت جرثومة الـ *Citrobacter* بنسبة 6.6% من عينات البراز ومسحات المستقيم للأطفال حديثي الولادة وقد وجد النوعان *C. freundii* و *C. farmerii* بنسب متساوية ضمن هذه العينات (الجدول 2) مقارنة بعينات السيطرة التي تم الحصول منها على النوع *C. freundii* بنسبة عزل 1.426%، في حين تم عزلها في دراسات أخرى من حالات الإسهال لدى حديثي الولادة والرضع بنسب مختلفة إذ عزلها [20] و [21] بنسبة 6.5% و 5.5% على التوالي وعزلها غوارينو وجماعته [22] بنسبة 14%. وقد وجدت الهاشمي [23] أن نسبة عزلها من حالات الإسهال لدى الأطفال الرضع بلغت 2.6%.



شكل (1) نسبة عزل الأنواع التابعة للجنس الـ *Citrobacter* في العزلات السريرية وعزلات بيئة المستشفى معاً. B في العزلات السريرية. C في عزلات بيئة المستشفى

جدول (2) عدد ونوع العينات السريرية والأنواع التابعة للجنس الـ *Citrobacter* ونسبة عزلها من كل عينة

نوع العينات	عدد العينات	عدد عزلات جنس الـ <i>Citrobacter</i>	النوع	نسبة العزل %
عينات الدم	30	-	-	-
عينات الأدرار	50	1	<i>C. freundii</i>	2%
عينات القشع	30	-	-	-
الخروج ومسحات المستقيم	30	2	<i>C. freundii</i> <i>C. farmeri</i>	6.6%
مسحات الجروح	50	1	<i>C. freundii</i>	2%
مسحات الأنف والأذن والحنجرة	50	-	-	-
نماذج النخاع الشوكي	10	-	-	-
المجموع	250	4		1.6%

جدول (3) مواضع العينات المأخوذة من الردهات والأنواع التابعة لجنس الـ *Citrobacter* ونسبة عزلها

مواضع أخذ العينات	العدد الكلي للعينات	عدد عزلات جنس الـ <i>Citrobacter</i>	النوع	نسبة العزل %
الأرضيات	10	1	<i>C. braakii</i>	10%
الفرش	10	-	-	-
الطاوولات	10	-	-	-
عربات نقل التجهيزات	10	1	<i>C. braakii</i>	10%
المغاسل	10	-	-	-
المطهرات	10	-	-	-
أدوات الجراحة	10	1	<i>C. freundii</i>	10%
حاويات القطن	10	-	-	-
النوافذ	10	-	-	-
حاضنات الخدج	8	-	-	-
العاملين				
1. الأيدي	20	-	<i>C. freundii</i>	10%
2. مسحات الأنف ومسحات الأذن ومسحات الحنجرة	10	1		
المجموع	128	4		3.125%

إن هذا التفاوت في نسب عزل جرثومة الـ *Citrobacter* ربما يعزى إلى اختلاف الموقع الجغرافي والعوامل البيئية المحيطة بالمريض وطرائق وأساليب وأوساط العزل المستعملة، وأسلوب التغذية الذي يعتمد عليه الطفل من حيث كون التغذية تعتمد على الرضاعة الطبيعية أو غيرها، إذ أن التغذية هي السبيل الأكثر احتمالية في انتقال الممرضات للطفل الرضيع وتفتقر غالبية الأمهات إلى الوعي الصحي المتمثل بإتباع الطرائق الصحية في تحضير غذاء الرضيع وأساليب الخزن فضلاً عن العناية بالنظافة الشخصية [24] فضلاً عن أن للحالة الصحية والمناعية للطفل حديث الولادة دوراً مهماً وكبيراً في الزيادة أو التقليل من احتمالية إصابته بالاخماج المختلفة.

كما عزل النوع *C. freundii* بنسبة 2% من عينات الإدرار، في حين عزله [25] بنسبة 9.2% من عينات الإدرار للأطفال حديثي الولادة المصابين بخمج السبيل البولي UTI وأشارت الإحصائية التي قام بها [26] في اليونان لمدة عام كامل أن حوالي 1.8% من الأشخاص المصابين بخمج السبيل البولي كانت بسبب جرثومة *C. freundii* وكذلك عزل بنسبة 4.9% من قبل [2] ويعزى الاختلاف في نسب عزل جرثومة *Citrobacter* من عينات الإدرار بين الباحثين إلى اختلاف الفئات العمرية المحددة لغرض الدراسة وكذلك هنالك عوامل متعلقة بعينة الإدرار ذاتها قد تكون غير معروفة من الباحث ولا تعار لها أية أهمية مثل إفراز مضادات الحياة في الإدرار، وكذلك الرقم الهيدروجيني والأوزموزية للإدرار مما له تأثير سلبي في آلية عزل الجراثيم التي قد تكون متواجدة في عينة الإدرار، مما يزيد من احتمالية عدم ظهور النمو على وسط العزل [27,28]، وكذلك ربما يعزى السبب في تفاوت نسب العزل إلى الأخطاء التي قد يرتكبها الباحث لعدم اتقانه طريقة أخذ العينة بالشكل الصحيح.

كما أوضحت النتائج تباين نسبة عزل جرثومة *Citrobacter* من مسحات الجروح بما فيها جروح العمليات بين هذه الدراسة والدراسات الأخرى، إذ تم عزلها بنسبة 2% من مسحات الجروح في حين عزلها [2] من مسحات الجروح بنسبة تراوحت بين (5 – 21)%. وعلى الرغم من كونها ممرضاً نادراً للأشخاص الأصحاء إلا أنها تزداد في حالات إجراء العمليات الجراحية [29]. لم تعزل جرثومة *Citrobacter* من العينات السريرية الأخرى كعينات القشع وعينات السائل النخاعي الشوكي والدم للأطفال حديثي الولادة على الرغم من كونها مسببات لالتهاب السحايا، والانتان الدموي في حديثي الولادة [30,31] وربما يعزى السبب في ذلك إلى قلة أعداد العينات المأخوذة من المرضى وكذلك تنوع الفئات العمرية للمرضى الذين أخذت منهم عينات القشع إذ اقتصر وجود جرثومة الـ *Citrobacter* في عينات القشع في دراسات أخرى على فئة الشيوخ من كلا الجنسين [32].

أوضحت النتائج أن نسبة العزلات التابعة لجنس *Citrobacter* من عينات بيئة المستشفى بلغت حوالي 2.12% وعلى وجه التحديد من بيئة الردهات بنسبة 3.125%، إذ بلغ عدد العزلات 4 عزلات من أصل 128 عينة مأخوذة من بيئة الردهات في حين لم يعزل جنس *Citrobacter* من بيئة الصالات (الجدول 3) بينما بلغت نسبة عزله من العينات السريرية 1.6% وربما يعزى السبب في ذلك إلى انتشارها الواسع في البيئة ولما تتصف به الردهات من سوء إتباع الوسائل الصحية في النظافة وكذلك كثرة الزحام فضلاً عن كثرة الزائرين والمرافقين للمرضى الراقدين مما له بالغ الأثر في زيادة انتشار الجراثيم [33] وللحشرات الموجودة في الردهات كالذباب وغيره دور كبير في تسهيل انتشار جرثومة *Citrobacter* في بيئة المستشفى من خلال حمل هذه الجرثومة في أجسامها [34].

تم عزل جرثومة *C. freundii* بنسبة 10% من مسحات الأنف والأذن والحنجرة للعاملين في الردهات (الجدول 3) في حين وجدت بنسبة 1.8% من قبل [35]. وبحكم وجود جرثومة *Citrobacter* ضمن النبيت الطبيعي لمعاء الإنسان فمن الممكن أن تنتقل إلى مناطق الجسم المختلفة، لاسيما إذا افتقر الشخص إلى أسلوب النظافة الشخصية.

لم تعزل جرثومة *Citrobacter* مطلقاً من عينات الصالات المتمثلة بمسحات الأرضيات وفرش المرضى وعربات نقل التجهيزات والمطهرات وحاويات القطن وأدوات الجراحة وأيدي العاملين ومسحات الأنف والأذن والحنجرة. وربما يعود السبب في ذلك إلى إتباع الوسائل الجيدة في تعقيم الصالات وعدم السماح للأشخاص بالدخول إلى هذه الصالات مما كان له بالغ الأثر في التقليل من درجة التلوث.

حساسية العزلات لمضادات الحياة

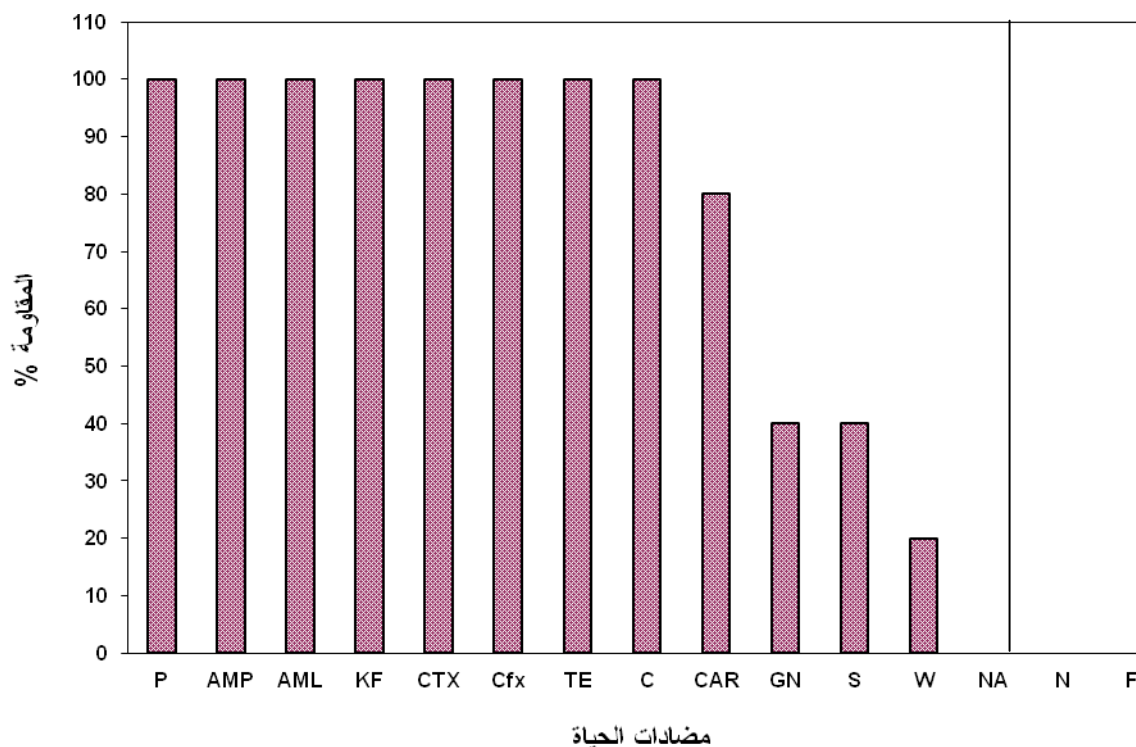
أوضحت نتائج هذه الدراسة أن جميع عزلات الجنس *Citrobacter* كانت مقاومة لمضادات البيتا لاكتام β - lactams، صنف البنسلينات (Penicillins) مثل Penicillin G وAmpicillin وAmoxicillin في حين أظهر النوع *C. freundii* حساسية قليلة بنسبة 20% لمضاد الـ Carbenicillin وبنسبة مقاومة مقدارها 80% (الشكل 2). وكانت هذه النسب متقاربة نوعاً ما مع ما وجده العديد من الباحثين، إذ أكد [36] على أن استعمال البنسلينات لم يجد في علاج الاخماج المتسببة عن جرثومة *C. freundii* لاسيما خمج السبيل البولي UTI ووجد [15] أن أغلب عزلاته من جرثومة الـ *Citrobacter* كانت مقاومة للبنسلينات وكذلك وجدت الهاشمي [23] أن عزلاتها من النوع *C. freundii* كانت مقاومة بنسبة 100% للمضاد Ampicillin.

كما أظهرت العزلات مقاومة عالية لمضادات السيفالوسبورينات (Cephalosporins) مثل الـ Cefixime, Cephalothin وCefotaxim بنسبة 100% (الشكل 2) في حين وجد [37] أن أعلى نسبة مقاومة للسيفالوسبورينات كانت لجرثومة *C. freundii* إذ بلغت 40.9% وكذلك وجد [38] أن حوالي (10 – 37)% من *C. freundii* هي مقاومة للسيفالوسبورينات مثل الـ Cefotaxim.

أن مقاومة مضادات البيتا لاكتام كالبنسلينات والسيفالوسبورينات تعود بالدرجة الأساس إلى إنتاج جرثومة الـ *Citrobacter* إنزيمات البيتا لاكتاميز (β - lactamase) التي تعمل على تحطيم حلقة البيتا لاكتام في المضاد. وتبعاً لهذه الصفة فإن جرثومة الـ *Citrobacter* لها المقدرة على مقاومة مدى واسع من البنسلينات والسيفالوسبورينات [39,40]، فضلاً عن ذلك فإن ارتباط إنتاج إنزيم Cephalosporinase من قبل *C. freundii* مع ظاهرة التقليل من نفاذية الأغشية المعتمدة على بروتينات البورين الغشائية (Porin-mediated permeability) لها ولباقى الجراثيم السالبة لملون غرام، هذا الارتباط لهاتين العمليتين له بالغ الأثر في مقاومة السيفالوسبورينات [41] ومما لا شك فيه أن السبب الذي أدى إلى مقاومة العديد من الأجناس لمجموعة البيتا لاكتام هو الاستعمال المفرط غير المقيد لهذه المضادات [42] وأبدت العزلات قيد الدراسة حساسية متفاوتة لمضادات الكلايكوسيدات الامينية (Aminoglycosides) إذ بلغت نسبة عزلات *C. freundii* الحساسة لمضادى Gentamicin و Streptomycin حوالي 60% وبلغت حساسية *C. braakii* لمضاد الـ Gentamicin حوالي 50%، من جهة أخرى أظهرت جميع العزلات مقاومة بنسبة 100% للمضادين Chloramphenicol و Tetracyclin. أما في دراسة أخرى، فوجد [43] أن المضاد Gentamicin هو الأكثر فعالية من بين المضادات الأخرى ضد الـ *C. freundii*.

إن مقاومة الكلايكوسيدات الامينية تعتمد على عدة ميكانيكيات من أهمها امتلاك الجراثيم إنزيمات تحويل الجنتاميسين (Gentamicin modifying enzymes) [44]. وعزي سبب مقاومة الـ Tetracyclin والـ Chloramphenicol إلى وجود عامل R (R factor) القابل للانتقال من جرثومة إلى أخرى، إذ تم الكشف عن هذا العامل وتم إيجاده في حوالي 50% من سلالات الجرثومة *Citrobacter* [45].

وتشير النتائج إلى فعالية مضادات الـ Neomycin والـ Nitrofurantoin والكوينولونات (Quinolones) مثل الـ Nalidixic acid إذ أبدت العزلات حساسية تجاه هذا المضاد بنسبة 100% وقد أوصي باستعمال الكوينولونات على الصعيدين الطبي والبيطري في العلاجات لما لها من مدى واسع في تثبيط نمو الجراثيم [46].



شكل (2) النسبة المئوية المنوية لمقاومة جرثومة الـ *C. freundii* لمضادات الحياة

NA	Nalidixic acid	KF	Cephalothin	P	PenicillinG
CTX	Cefotaxim	Cfx	Cefixime	AMP	Ampicillin
AML	Amoxycillin	F	Nitrofuratoin	TE	Tetracyclin
S	Streptomycin	N	Neomycin	GN	Gentamicin
CAR	Carbenicillin	W	Trimethoprim	C	Chloramphenicol

المصادر

- Holt, J.C.; Krieg, N.R.; Sneath, P.H.A.; Stahley, J.T. and William, S.T. (1994). Bergy's manual of determinative bacteriology, 9th ed., USA.
- Kim, P.W.; Harris, A.D.; Roghmann, M.; Morrisjr, J.G.; Strinivasan, A. and Perncevich, E.N. (2003). Epidemiological risk factor for isolation of ceftriaxone-resistant versus susceptible *Citrobacter freundii* in hospitalized patients. *Antimicrob. Agen. Chemother.* 47: 2882-7.
- Oelschlaeger, T.A.; Gurry, P. and Kopecko, D.J.; (1993). Unusual microtubule-dependent endocytosis mechanisms triggered by *Compylobacter jejuni* and *Citrobacter freundii*. *Proc. Natl. Acad USA.* 90: 6884-8.
- Lu, C.H.; Chang, M.N.; Chuang, Y.C. and Chang, H.W. (1999). Gram-negative bacillary meningitis in adult postneurosurgical patients. *Surg. Neurol.* 52(5): 443-4.
- Malpas, J.J.; Munoz, J.J. and Muscut, I. (2004). Vertical transmission of *Citrobacter freundii*, Archives of Disease in childhood, featal and neonatal Edition. 89: F280.
- Sugandhi, R.P.; Beena, V.K.; Shivananda, P.G. and Baliaga, M. (1992). *Citrobacter* sepsis in infants. *Indian. J. Pediatr.* 59(3): 309-12.
- Rao, P.S.; Baliga, M. and Shivananda, P.G. (1993). Bacteriology of neonatal septicaemia in rural referral hospital in south India. *J. Trop. Pediatr.* 39(4): 230-3.
- Gill, M.A. and Schutze, G.E. (1999). *Citrobacter* urinary tract infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 889-92.

- 9- Ratner, A.J.; Mosca, R.S. and Zucker, H.A. (2002). *Citrobacter* mediastinitis following cardiac surgery in neonate. *J. Infect.* 44: 52-8.
- 10- Huang, S.H.; Stins, M.F. AND Kim, K.S. (2000). Bacterial penetration across the blood-brain barrier during the development of neonatal meningitis. *Microbes.Infect.* 2(10): 1237-44.
- 11- Lipsky, B.A. Hook III, E.W.; Smith, A.A. and Plord, J.J. (1980). *Citrobacter* infections in human: experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of the literature. *Rev. Infect. Dis.* 2: 746-60. (Cited by: Kim *et al.*, 2003).
- 12- Ghosh, S.; Chatterjee, B.D.; Chakraborty, C.K.; Chakraborty, A. and Khatua, S.P. (1995). Bacteria in surface of neonates. *J. Indian. Med. Assoc.* 93(4): 132-5. (Medline).
- 13- Toranzo, A.E.; Cutrin, J.M.; Roberson, B.S.; Nunez, S. Abell, J.M.; Hetrick, F.M. and Baya, A.M. (1994). Comparison of the taxonomy, serology, drug resistance transfer and virulence of *Citrobacter freundii* strains from mammals and poikilothermic hosts. *Appl. Environ. Microbiol.* 60(6): 1789-97.
- 14- Jones, R.N. (2001). Resistance patterns among nosocomial pathogens. *Chest* 119: 397-404.
- 15- Wang, J.T.; Chang, S.C.; Chen, Y.C. and Luk, K.T. (2000). Comparison of anti microbial susceptibility of *Citrobacter freundii* isolates in two different time periods. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 33: 258-62.
- 16- Brenner, D.J.; O'Hara, C.M.; Grimont, P.A.D.; Janda, J.M.; Falsen, E.; Aldova, E.; Ageron, E., Schindler, J.; Abbot, S.H. and Steigerwalt, A.G. (1999). Biochemical identification of *Citrobacter* species defined by DNA hybridization and description of *Citrobacter gillenii* sp. Nov. (formerly *Citrobacter* genomospecies 10) and *Citrobacter murliniae* sp. Nov. (formerly *Citrobacter* genomospecies 11). *J. Clin. Microbiol.* 37(8): 2619-24.
- 17- Macfaddin, J.F. (2000). Biochemical tests for identification of medical bacteria. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA.
- 18- Collee, J.G.; Barrie, P.M.; Andrew, G.F. and Simmons, A. (1996). Testes for the identification of bacteria. P: 131-149. In: Mackie and McCarthey; practical medical microbiology, 14th ed. Livingstone, New York.
- 19- Bauer, A.W.; Kirby, W.M.M.; Sherris, J.C. and Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standerized single disk method. *Am.J. Clin. Path.* 36: 493-496.
- 20- Back, E., Mollby, R., Kauser, B. Stintzins, C.; Waostorm, T. and Habte, D. (1980). Enterotoxigenic *Escherichia coli* and other gram-negative bacteria of infantile diarrhea. Surface antigens, haemagglutinins, colonization factor antigen and loss of enterotoxigenicity. *J. Infect. Dis.* 142: 318-27.
- 21- Guerrant, R.L.; Dickens, M.D.; Wenzel, R.P. and Kapikian, A.Z. (1976). Toxigenic bacterial diarrhea: Nursery outbreak involving multiple bacterial strains. *J. Pediatr* 89(6): 885-91.
- 22- Guarino, A.; Giannella, R. and Thompson, M.R. (1989). *Citrobacter freundii* produces an 18-amino acid heat-stable enterotoxin Identical to the 18-amino acid *Escherichia coli* heat stable enterotoxin (ST1a). *Infect. Immun.* 649-52.
- 23- الهاشمي، أنعام سامي نور حيدر. (2002). مرضية جرثومة *Citrobacter freundii* وظيفاتها المعزولة من بعض حالات الإسهال عند الرضع بمدينة الموصل، رسالة ماجستير، كلية العلوم – جامعة الموصل.
- 24- Tenssay, Z.W. and Mengistue, A. (1997). Bacterial isolates from indigenous weaning food in rural Ethiopian setting, Jimma zone, South West Ethiopia. *Ethiop. Med. J.* 34(2): 93-102.
- 25- Eggert, W.; Eggert, S.; Ferreira, E. and Bernardino, L. (1992). The pathogen spectrum and it's resistance behavior in children with urinary tract infections in Angola. *Kinderaztl. Prax.* 60(2): 46-8. (Abstract).
- 26- Papapetropoulou, M.; Papapetropoulou, O. and Kouskouni, E. (1997). Prevalence and sensitivity to antibiotics of enterobacteria-ceae isolated from urinary cultures in some microbiology laboratories of a city in west Greece. *Pathol. Biol. Paris.* 45(9): 716-20. (Medline).
- 27- Friedman, M.P.; Danielski, J.M.; Day, T.E.; Dunne, J.C.; Evangelista, A.T. and Freeman, T.R. (1991). Rapid isolation and presumptive diagnosis of uropathogenes by using membrane filtration and differential media. *J. Clin. Microbiol.* 29(11): 2385-9.

- 28- Mims, C.A., Playfair, J.H.; Roitt, I.M.; Wakelin, D.; Williams, R. and Anderson R.M. (1998). Medical Microbiology. Mosby, London.
- 29- Sotto, A.; Bernard, J.C.; Bruschwis, G.C.; Blin, D.; Lopez, F.M. and Combe, B. (1994). Bifocal cervical spondylodiscits due to *Citrobacter diversus*. *Infection* 22(6): 423-4.
- 30- Tse, G.; Silver, M.; Whyte, H. and Jay, V.; (1997). Neonatal meningitis and multiple brain abscesses due to *Citrobacter diversus*. *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* 17(6): 977-82.
- 31- Ako-Nai, A.K.; Adejuyighi, E.A.; Ajayi, F.M. and Onipede, A.O. (1999). The bacteriology of neonatal septicaemia in Ile-Ife. Nigeria. *J. Trop. Pediatr.* 45(3): 146-51. (Medline).
- 32- Matsui, S. and Nakazawa, T. (1994). Clinical bacteriology and empiric therapy for hospital-acquired pneumonia in the elderly at a national leprosarium-Nippon. *Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.* 32(9): 851-5. (Medline).
- 33- الطالب، هشام أحمد. (1984). علم الأحياء الدقيقة الطبية. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي جامعة الموصل، العراق.
- 34- Sramova, H.; Daniel, M.; Absolonova, V.; Dedicova, D.; Jedlickova, Z.; Lhotova, H., Petras, P. and Subertova, V. (1992). Epidemiological role of arthropods detectable in health facilities. *J. Hosp. Infect.* 20(4): 281-92.
- 35- Hacibektasoglu, A.; Eyigun, C.P. And Ozsoy, M.F. (1993). Nose and throat carriage in food handlers. *Mikrobiyol. Bul.* 27(1): 62-70. (Online).
- 36- Kumamoto, Y.; Hirose, T.; Yokoo, A.; Hikichi, Y.; Shigeta, S.; Shiraiwa, Y.; Kameoka, H.; Yoshida, H.; Tazaki, H.; Iri, H. and others. (1996). Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections (1994). I. susceptibility distribution. *Jpn. J. Antibiot.* 48(5): 465-93.
- 37- Jacobson, K.L.; Cohen, S.H.; Inciardi, J.F., King, J.H.; Lippert, W.E.; Iglesias, T. and Vancouwenberghe, C.J.; (1995). The relation between antecedent antibiotic use and resistance to extended spectrum cephalosporins in group I beta lactamase-producing organisms. *Clin. Infect. Dis.* 21(5): 1107-13.
- 38- Pfaller, M.A.; Jones, R.N. and Doern, G.V. (1999). Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for six broad spectrum beta lactams in Venezuela: Comparison of data from 1997-1998 using the E test methods. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 35(2): 153-8.
- 39- Ogawara, H. (1993). Phylogenic tree and sequence of beta lactamase. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2(2): 97-111. (Abstract).
- 40- Perez, M.M.; Amicosante, G.; Franceschini, N.; Vila, J.; Ruiz, J.; Oratore, A.; Martin-Sanchez, A.M. and Jimenez-de-Anta, M.T. (1999). Decreased production of Amc-type beta lactamases associated with the development of resistance to quinolones in *Citrobacter freundii* strains. *Microb. Drug. Resist.* 5(4): 235-40.
- 41- Mainardi, J. L. ;Mugnier, P. ;Coutrot, A.; Buu-Hoi, A.; Collatz, E. and Gutmann, L. (1997). Carbapenem resistance in clinical isolate of *Citrobacter freundii*. *Antimicrob. Agen. Chemother.* 41(11): 2352-4.
- 42- Mattick, K.L. and Donovan, T.J. (1998). The risk to public health of *Aeromonas* in ready to eat salad products. *Common. Dis. Public. Health.* 1: 267-270.
- 43- Kumamoto, Y.; Hirose, T.; Tanaka, N.; Hikichi, Y.; Shigeta, S.; Shiraiwa, Y.; Kameoka, H.; Yoshide, H.; Ogata, M.; Tazaki, H. and others. (1995). Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from urinary tract infections (1991). I. susceptibility distribution. *Jpn. J. Antibiot.* 48(10): 1394-421.
- 44- Miller, G.H.; Sabatelli, F.J.; Naples, L. Hare, R.S. and Shaw, K.J. (1995). The most frequency occurring aminoglycoside resistance mechanisms combined results of surveys in eight regions of world. The aminoglycoside assistance study groups. *J. Chemother.* 7: 17-30.
- 45- Chowdhury, M.A.; Rahman, K.M.; Miah, M.R. and Haq, J.A. (1994). Transferable drug resistance R-factor among the entrobacteriaceae in urinary tract infections: a study at an urban hospital in Bangaladesh. *J. Trop. Med. Hyg.* 97(3): 161-9. (Medline).
- 46- Kain, K.C. and Kelly, M.T. (1989). Clinical features, epidemiology and treatment of *Plesiomonas shigelloides* diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 27: 998-1001.