
ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eğitim Hastanesi'nde Akut Bakteriyel Gastroenterit Etkenleri Arasında *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*' nin Yeri ve Bunların Antimikrobiklere Duyarlılıklarının Araştırılması

Investigation of the Role of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli in the Etiology of Acute Gastroenteritis and Their Susceptibility to Antimicrobial Agents at Gülhane Military Medicine Academy Research Hospital

Mustafa Güney¹, Ahmet C. Başustaoglu²

GATA, ¹Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü ve ²Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: *Campylobacter* türleri akut bakteriyel gastroenterit etkenleri arasında sık rastlananlardır. Bu çalışmanın amacı, akut gastroenterit nedeniyle rutin dışkı kültürü için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen dışkı örneklerinde *Campylobacter* türlerinin sıklığı ve antimikrobik ajanlara dirençlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, 01 Temmuz ile 30 Eylül 2008 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eğitim Hastanesi klinik ve polikliniklerinden gelen 379 dışkı örneği çalışmaya alındı. *Campylobacter* türlerinin izolasyonu için dışkı örnekleri, modifiye Charcoal Cefaperazon Deoxycholate Agara ekildi ve 42°C' de 48-72 saat mikroaerofilik atmosferde anaerobik kavanozda inkübe edildi. *Campylobacter* türlerinin; Gram boyama, hareket muayenesi, H₂S üretimi, nalidiksik asit ve sefalotin duyarlılığı, hippurat hidrolizi, indoksil asetat, katalaz ve oksidaz testleri ile tanımlanması ve ayrımı yapıldı.

Bulgular: Toplam 379 dışkı kültürünün 25' inde (% 6.6) enterik bir patojen saptandı. Etyolojik ajan olarak 14 *Campylobacter* (%3.7) ve 11 *Salmonella* (%2.9) türü izole edildi. *Shigella* türü izole edilmedi. *Campylobacter* olarak izole edilen 14 kökenin 13' ü *C. jejuni* (%92.9) ve 1' ide *C. coli* (%7.1) olarak tanımlandı. Daha sonra *Campylobacter* suşlarının CLSI kriterlerine göre agar dilüsyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılığı çalışıldı. Biri dışında bütün *Campylobacter* suşları eritromisine duyarlı; siprofloksasine %64.3 ve tetrasiklin ile doksisisikline %35.7 oranında dirençli olarak bulundu.

Sonuçlar: Bu çalışma, *Campylobacter* türlerinin akut gastroenteritin yaygın nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir. Bu nedenle *Campylobacter* türleri rutin olarak araştırılmalıdır. Makrolid grubu antibiyotikler *Campylobacter* enteritinin tedavisinde ilk seçenek olmalı, florokinolonlara karşı yüksek direnç olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Campylobacter* türleri, izolasyon, antimikrobiyal direnç

SUMMARY

Objective: *Campylobacter gastroenteritis* is one of the most frequently encountered causes of acute bacterial gastroenteritis. The aim of this study was to determine the frequency and antimicrobial resistance of *Campylobacter* species isolated from the stool specimens of patients with acute gastroenteritis.

Materials and Methods: In this study 379 stool specimens obtained from patients admitted to in-patient and out-patient clinics of Gülhane Military Medicine Academy Hospital between 01 July and 30 September 2008, were included. For identification of *Campylobacter* species, the stool specimens were inoculated onto modified Charcoal Cefoperazon Deoxycholate Agar and incubated at 42° C for 48-72 hours in microaerophilic atmosphere within anaerobic jar. *Campylobacter* species were identified according to Gram staining, typical motility, oxidase and catalase reactions, indoxyl acetate test, hippurate hydrolyzation, nalidixic acid and cephalothin susceptibility testing and H₂S production. Antibiotic susceptibility of the *Campylobacter* strains were studied by agar dilution method according to CLSI guidelines.

Results: In 25 (6.6 %) of 379 stool cultures, gastrointestinal pathogens were isolated. *Campylobacter* species. were isolated in 14 samples (3.7%) and *Salmonella* species. in 11 samples (2.9%) as etiological agents of gastroenteritis. There were no *Shigella* species. isolation from the samples. Thirteen (92.9%) of *Campylobacter* isolates were *Campylobacter jejuni*, and one (7.1%) was *C. coli*. All *Campylobacter* strains were susceptible to erythromycin except one. The rates of resistance to other antibiotics were as follows: ciprofloxacin 64.3%, tetracycline and doxycycline 35.7%.

Conclusion: This study indicated that *Campylobacter* species were one of the most common causes of acute gastroenteritis in our region. *Campylobacter* species should be routinely investigated in the stool samples of patients with acute gastroenteritis. Macrolides are the first choice for treatment of *campylobacter* gastroenteritis, however, the high rate of resistance to quinolones should be considered in antibiotherapy decion making.

Key Words: *Campylobacter* species, isolation, antimicrobial resistance

GİRİŞ

Enfeksiyöz gastroenteritler, tüm dünyada sık görülen ve gelişmekte olan ülkelerde bebek ve çocuklarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklardır. Fekal-oral yolla bulaşan bu enfeksiyonlar, nüfusun kalabalık, yetersiz ve dengesiz beslenmenin olduğu, hijyenik koşulların bozuk olduğu ülkelerde, pek çok insanın ölümüne sebep olmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle çocuklarda akut gastroenterit etkenleri arasında, rotavirüs, enterotoksijenik *Escherichia coli*, *Campylobacter* türleri ile *Salmonella* ve *Shigella* türleri en sık izole edilen etkenler olarak bildirilmektedir(1-3).

Campylobacter türlerinin izolasyonu, selektif besiyeri gerektirmesi ve mikroaerofilik ortama ihtiyaç duyması nedeniyle zaman alıcı, zahmetli ve pahalı gibi görünse de uygun ortam sağlandığında kolaylıkla sağlanabilir. Dünyada insidansı %1–35 olarak bildirilen *Campylobacter* gastro-

enteritinin *Salmonella* ve *Shigella* gastroenteritlerinden 2 ila 7 kat fazla olduğu belirtilmektedir (4). Türkiye’de ise yapılan farklı çalışmalarda izolasyon oranının % 1.4-13 arasında değiştiği bildirilmiştir (4-6).

Günümüzde *Campylobacter* tanısında; direkt mikroskopik yöntemler, antijen arama, serolojik yöntemler ve bazı gen bölgelerinin tespitine dayalı moleküler yöntemler kullanılsa da altın standart patojenin izolasyonudur.

Normal şartlar altında kendi kendini sınırlayan *Campylobacter* gastroenteritlerinde antimikrobik tedaviye gerek yoktur. Ancak uygunsuz konak faktörleri olan hastalar ile uzamış şiddetli vakalarda antibiyotik kullanılabilir (7). Florokinolonların 1980’li yılların sonu ile 1990’lı yılların başlarında, eti için beslenen hayvanların çabuk büyütülebilmesi için veterinerlikte kullanıma girmesiyle *Campylobacter* türlerine karşı

artmış ilaç direncinin ciddi bir sağlık sorunu olduğuna dikkat çekilmeye başlanmıştır (8).

Bu çalışmada amacımız, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Eğitim Hastanesine başvuran hastalardaki *Campylobacter* türlerinin sıklığını ve antimikrobik direnç durumunu tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

01 Temmuz 2008 ile 30 Eylül 2008 tarihleri arasında GATA Eğitim Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen ishal şikayetli hastalara ait dışkı örnekleri çalışmaya alındı. Gelen tüm dışkı örnekleri makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirilerek raporlandı.

Gelen her örneğin, modifiye Charcoal Cefepazone Deoxycholate Agar (CCDA; Oxoid, CM379, Hampshire, İngiltere) besiyerine tek koloni düşecek tarzda ekimi yapıldı. Ekimi plakları, mikroaerofilik ortamı sağlamak amacıyla 2.5 litrelik anaerobik jarlara (Mitsubishi Gas Company Inc., Japonya) bir paket Campy-Gen 2.5L (Oxoid, Hampshire, İngiltere) koyarak 42°C'lik etüvde 72 saat inkübe edildi (7,9). *C. jejuni* ATCC 37291 suşu her uygulamada mikroaerofilik ortamın ve kullanılan besiyerlerinin kalite kontrolü amacıyla kullanıldı.

Gelen tüm dışkı örnekleri aynı zamanda *Salmonella* ve *Shigella* yönünden klasik yöntemlerle değerlendirildi (7).

Standart inkübasyon sonrası plaklar *Campylobacter* türleri yönünden incelemeye alındı. Şüpheli görülen kolonilere sırasıyla Gram boyama, hareket muayenesi, katalaz ve oksidaz testleri yapıldı. Martı kanadı şeklinde kıvrık görünümlü gram negatif boyanan, hareketli, oksidaz ve katalaz pozitif bakteriler *Campylobacter* türü olarak değerlendirildi. İzole edilen suşlar, ileri tanımlama ve antimikrobik duyarlılık testlerinin

yapılması için %15'lik gliserollü besiyerine 3-4 McFarland bulanıklılık derecesi olacak şekilde ekilerek -85°C'de saklandı.

Tanımlama için hippurat hidrolizi, indoksil asetat disk testi, sefalotin ve nalidiksik asit duyarlılık ve son olarak triple sugar iron (TSI) agar'da H₂S üretiminin tespiti yapıldı. Hippurat hidrolizi olumlu, indoksil asetat disk testinde mavi mor renk oluşumu olan, sefalotin ve nalidiksik asite dirençli olup TSI'da H₂S üretimi olmayan örnekler *C. jejuni* olarak değerlendirildi. Yukarıdaki tablonun aynısı olan ancak hippurat hidrolizi olumsuz olan bir örnek ise *C. coli* olarak tanımlandı.

Antimikrobik Duyarlılık Testi için %15'lik gliserollü besiyerinde -85°C'de dondurulan tüm suşlar çözündürülerek iki kere pasajları yapıldı. Antimikrobik duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute'un (CLSI) aerop üreyen bakteriler için dilüsyon yöntemi ile antimikrobik duyarlılık testleri önerilerine göre agar dilüsyon yöntemi ile yapıldı (10). Bu maksatla üretici firmadan lot numaralarına göre potensleri öğrenilen eritromisin, tetrasiklin, doksisiklin ve siprofloksasin antimikrobikleri kullanıldı. Stok çözeltileri 512 µg/ml olacak şekilde hazırlandı. Bunun için CLSI tarafından önerilen formüller kullanıldı. Toplam 13 dilüsyon hazırlanan çözeltilerden alınan 2 ml'lik antimikrobik solüsyon, 18 ml dökülmüş olan %5'lik koyun kanı eklenmiş Mueller-Hinton agar besiyeri (Oxoid, Hampshire, İngiltere) plakları ile karıştırıldığında 1:10 sulandırıldı ve 256 µg/ml ile son konsantrasyon 0.0625 µg/ml arasında oldu. Daha sonra hazırlanan 10⁴ CFU'luk bakteri inokulumunun 2 µl'si besiyerine bırakıldı. Standart olarak bütün plaklar 42°C'de 24 saat mikroaerofilik ortamda inkübe edildi. Bu süre sonunda plaklar değerlendirmeye alındı. Duyarlılıklar, CLSI'nın antimikrobik duyarlılık testleri için

standart rehberinde belirtilen MİK kriterlerine göre yorumlandı(11).

Çalışma prevalans çalışması olduğundan ortalama %5'lik prevalansı %2'lik hata payı ile öngörüldü. Yıllık 1500 civarında dışkı kültürü bakılan hastanemizde "Sample Size" programına göre %95'lik bir güven aralığında 350 hastalık bir popülasyon ile çalışma amaçlanmıştır.

BULGULAR

01 Temmuz 2008 – 30 Eylül 2008 tarihleri arasında GATA Eğitim Hastanesine ishal şikayeti ile gelip "akut gastroenterit" ön tanısı alan 379 dışkı örneği, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyojoloji Laboratuvarı'nda *Salmonella*, *Shigella* ile araştırmamıza konu olan *Campylobacter* yönünden incelendi. Bu örneklerin yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre ayırımı Şekil 1 ve Şekil 2'de belirtilmiştir. Örneklerin 202'si erkek 177'si kadın olup en çok örnek 21-40 yaş grubundan toplanmıştır. *Campylobacter* izolatların beşi (%35.7) 0-5 yaş grubu, üçü (%21.4) 6-10 yaş grubu, biri (%7.1) 11-15 yaş grubu, biri (%7.1) 16-20 yaş grubu, üçü (%21.4) 21-40 yaş grubu ve geri kalan bir suş (%7.1) da 40 yaş üstü gruptan tespit edilmiştir.

379 dışkı örneğinin 25'inde (% 6.6) bakteriyel bir patojen izole edilmiştir. Bu 25 izolatın 14'ü (% 56) *Campylobacter* türü (bütün dışkı örneklerinde izolasyon oranı % 3.7), 11'i (% 44) ise *Salmonella* türü (bütün dışkı örneklerinde izolasyon oranı % 2.9) olarak belirlendi. İzole edilen *Campylobacter* türlerinin 13'ü standart fenotipik yöntemlerle *C. jejuni* ve biri de *C. coli* olarak belirlenmiştir.

Salmonella izolatlarının dördü *Salmonella* Enteridis, dördü *Salmonella* Paratifo B ve geri kalan üçü de *Salmonella* Typhimurium olarak tanımlandı. Belirtilen süre içinde *Shigella* türü izole edilmemiştir.

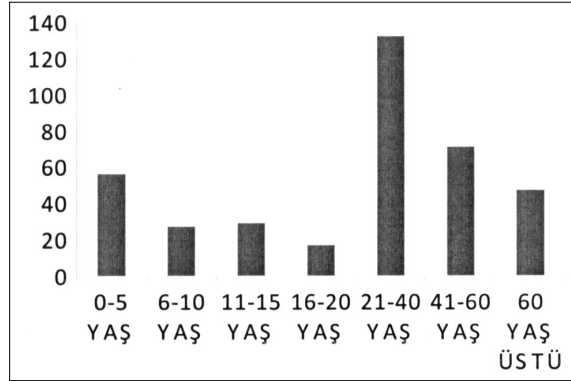
Toplam 379 dışkı örneği değerlendirildi. Gelen dışkı örneklerinin hepsi makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Yapılan mikroskopik incelemede 260 dışkı örneğinde lökosit ve eritrosite rastlanmadı. Geri kalan 119 dışkı örneğinin 12'sinde makroskopik kan, 21'inde ise mikroskopik olarak anlamlı düzeyde eritrosit saptandı. Yine bu 119 örneğin 22'sinde her sahada bol lökosit, 34'ünde her sahada 5-6 lökosit ve 63'ünde 1-2 lökosit tespit edildi.

İzole edilen 14 *Campylobacter* türünün 10'unda (% 71.4) dışkının mikroskopik incelemesinde lökosit tespit edilmiştir. Ancak makroskopik kan veya mikroskopik eritrosit sadece dört (% 28.6) örnekte görülmüştür.

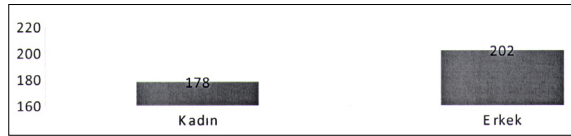
Ayrıca TSI agarda H₂S üreten suş bulunmadı. Diğer bir tanımlama kriteri olan nalidiksik asit duyarlılık testinde, 14 suşun dokuzu nalidiksik aside; yapılan disk difüzyon testine göre ise suşların hepsi sefalotine dirençli olarak belirlendi. Elde edilen tüm suşlara agar dilüsyon yöntemi ile antimikrobik duyarlılık testi yapıldı. Test sonuçları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Yeniden canlandırılan ve pasajlanan 13 *C. jejuni* suşunun biri hariç hepsi eritromisine duyarlı olarak bulundu. Direnç oranı %7.6, MİK₅₀ değeri 1µg/ml, MİK₉₀ değeri 2 µg/ml ve MİK aralığı 0.25- ≥128 olarak belirlendi. Tetrasiklin ve doksisisiklin direnç oranları birbirine benzer olarak bulunmuştur. Tanımlanan 13 *C. jejuni* suşunun beşi (%38.4) hem tetrasikline hem de doksisisikline dirençli olarak bulunmuştur. Tetrasiklin için MİK₅₀ değeri 1µg/ml, MİK₉₀ değeri ≥128 µg/ml ve MİK aralığı 0.25 - ≥128 µg/ml olarak belirlendi. Doksisisiklin için ise MİK₅₀ değeri 0.5 µg/ml, MİK₉₀ değeri ≥128 µg/ml ve MİK aralığı 0.125 - ≥128 µg/ml olarak belirlendi. On üç *C. jejuni* izolatının dokuzu (%69.2) siprofloksasine dirençli olarak bulunmuştur. Bu antimikrobik için MİK₅₀ değeri 8 µg/ml, MİK₉₀ değeri ≥128

$\mu\text{g/ml}$ ve MİK aralığı 0.25 - $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca *C. coli* olarak tanımlanan izolatımız da tetrasiklin ve doksisisikline karşı dirençli diğer iki antimikrobik ilaca karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir.



Grafik1. Örneklerin yaş gruplarına göre dağılımı



Grafik 2. Örneklerin cinsiyetlere göre dağılımı

TARTIŞMA

Gastroenteritler, tüm dünyada sık görülen ve pek çok ülkede bebek ve çocuklarda önemli morbidite, mortalite ve ciddi maddi kayba yol açan, bakteri, virüs ve parazitlerin neden olduğu hastalıklardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) beş yaş altındaki ortalama 16.5 milyon çocuğun, 1.3 ila 2.3 milyonunun her yıl bir diyare atağı geçirdiği ve bunun da bir milyar dolarlık bir maliyete neden olduğu bildirilmiştir (12). Araştırmamızın konusunu kapsayan bakteriyel etkenler arasında ise *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* türleri en önde gelmektedir.

Günümüzde hemen hemen bütün mikrobiyoloji laboratuvarlarında dışkı örnekleri *Salmonella* ve *Shigella* türleri yönünden incelenmektedir. 1980'li yılların başlarından itibaren giderek artan önemi nedeniyle *Campylobacter* türlerinin de pek çok laboratuvar tarafından izolasyonuna başlanmıştır. Ancak bu yerlerin büyük bir çoğunluğunda düzgün bir takip yapılmadığından ve

Tablo 1. İzole edilen *Campylobacter* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları*

İZOLAT #	ERİTROMİSİN		TETRASİKLİN		DOKSİSİKLİN		SİPROFLOKSASİN	
	MİK Değeri	S/I/R	MİK Değeri	S/I/R	MİK Değeri	S/I/R	MİK Değeri	S/I/R
İzolot 1	0.5	S	2	S	1	S	≥ 128	R
İzolot 2	2	S	16	R	8	R	64	R
İzolot 3	1	S	0.5	S	0.25	S	0.25	S
İzolot 4	2	S	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R
İzolot 5	≥ 128	R	2	S	1	S	0.5	S
İzolot 6	0.5	S	1	S	0.5	S	4	R
İzolot 7	2	S	0.5	S	0.25	S	32	R
İzolot 8	2	S	0.5	S	0.5	S	8	R
İzolot 9	0.5	S	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R
İzolot 10	0.25	S	0.25	S	0.125	S	32	R
İzolot 11 (<i>C. coli</i>)	1	S	32	R	16	R	0.5	S
İzolot 12	0.5	S	1	S	0.5	S	≥ 128	R
İzolot 13	0.5	S	0.125	S	0.125	S	1	S
İzolot 14	1	S	≥ 128	R	≥ 128	R	1	S

*Kısaltmalar: MİK, Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu; S, duyarlı; I, orta duyarlı; R, dirençli

sağlıklı kayıtlar tutulmadığından *Campylobacter* enteritinin gerçek insidansı hakkında tam bir bilgi yoktur. ABD’de FoodNet raporlarına göre 1997 yılına kadar giderek artan bir seyir izlemiş ve bu döneme kadar *Salmonella* ve *Shigella* enteritlerinden daha yüksek seyretmiştir. Food-Net raporlarına göre 1997 yılında *Campylobacter* insidansı 25.2/100.000 olarak kaydedilmiştir. Ülke içinde bölgesel farklılıklar olmasına rağmen, 2002 raporlarında 16.1/100.000’lik *Salmonella* insidansının ardından ikinci etken olarak 13.3/100.000’lik bir orana gerilemiş ve bu gerileme sabit ve durağan bir şekilde günümüze kadar devam etmiştir (13,14). Bu iki enteritin ana bulaşma yolu olan kontamine tavuk ve kırmızı et tüketimi olduğundan, gerekli tedbirlerin alınması için harekete geçilmiş ve *Campylobacter* için 2005 raporlarında 13.3’lük oran, 12.3’e kadar düşürülmüştür. Hees ve arkadaşları (15) bu düşüşü, 2000’li yılların başlarında kuş gripi epidemisine bağlı olarak kümes hayvanlarının tüketimindeki azalmaya bağlamışlardır. Bunun yanında dünyada gastroenterit etkenlerinin tespitine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Maltezeu ve arkadaşları (12) 32 dışkı örneği ile yaptıkları çalışmada 10 *Campylobacter*, 12 *Salmonella*, bir *Shigella*, dokuz *Aeromonas* ve altı *E. coli* izolatu bulurlarken, SENTRY çalışmasında 2003 yılında Latin Amerika ve Avrupa’daki gastroenteritlerden izole edilen 1479 etkenin 182’si (%12) *Campylobacter* türü olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada *Salmonella* (%56) ve *Shigella* (%21) izolatları ilk iki sırayı almaktadır (16). Abu Elamren ve arkadaşları (17) 2007 yılında, değerlendirdikleri 150 dışkı örneğinden %6 *Shigella*, %4.7 *Campylobacter*, %2 *Salmonella*, %4.7 *E. coli* 0157:H7 izole ettiklerini bildirmişlerdir Kulkarni ve arkadaşları (18) kültür yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada, 343 dışkı örneğinde 17 *Campylobacter* (ortalama

%5) izole edebilmiştir. Dünyada farklı yöntemlerle çalışılan *Campylobacter* izolasyon oranları %2.7-7.5 civarında bildirilmiştir (12,17-20).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise 1985 ile 2005 yıllarında *Campylobacter* izolasyon oranları % 0-13 olarak bulunmuştur (1, 4-6). Ayrıca 1975-2005 yıllarını kapsayan bir çalışmada *Salmonella* %2-11, *Shigella* %2-9 oranında saptandığı bildirilmiştir (4). Bizim yaptığımız bu çalışmada, 379 örnekte 14 *Campylobacter* türü ile %3.7’lik bir izolasyon oranı elde edildi. Hem *Campylobacter* hem de diğer enterik bakteriler açısından bakıldığında bizim verilerimiz dünyadaki ve Türkiye’deki izolasyon oranları bildiren veriler ile uyumludur.

Dışkıda lökosit varlığı ile *Campylobacter* enteritleri arasında yakın bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Kültür pozitifliği ile doğrulanmış olguların %25 ile %80’inde dışkıda lökosit bulunmuştur (7). Bu çalışmada izole edilen 14 *Campylobacter* türünün 10’unda (%71.4) dışkının mikroskopik incelemesinde lökosit vardı. Dolayısıyla lökosit varlığı tanıyı güçlendirse de dışkı incelemesinde lökosit bulunmayan dört örnekte *Campylobacter* türünün izole edilmesi tanıyı ekarte ettirmede dışkıda lökosit varlığı anlamlı olmadığını düşündürmektedir.

Campylobacter türleri pek çok β -laktam antimikrobik ilaca doğal dirençli olduğundan bunlar yerine toksisitesi az, etkinliği iyi, fekal florayı baskılamayan ve aynı zamanda da ucuz olan eritromisini enterit tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak tavsiye etmektedir (21). Ancak büyüme verimini arttırmak için hayvancılık ve tarımda eritromisinin kullanımı nedeniyle bu ilaca karşı direnç ortaya çıkmaya başlamıştır (22). Bazı Orta Asya ve Afrika’dan gelen yüksek direnç oranları(% 0.3-78.3) önemsenecek bir boyuttur (15, 23-28). Guevremont ve arkadaşları (24) 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, domuz

izolatlarında % 61 gibi yüksek bir değerde bulunmuşlar ve bunu, hayvan çiftliklerinde tylosin kullanımına bağlamışlardır.

Türkiye'de ise Yılmaz ve Tuğrul (6) agar dilüsyon yöntemi ile 25 *Campylobacter* suşunun yalnız ikisini (%8) eritromisine dirençli bulmuşlardır. Yaptığımız bu çalışmada 14 *Campylobacter* izolatının yalnız birinde eritromisine karşı direnç tespit edilmiş olup direnç oranı %7.1 olarak belirlendi.

Campylobacter türlerinin tanımlanmasında nalidiksik asit duyarlılık testi önemli bir kriterdir. Ancak 1980'li yılların başında çok düşük olan nalidiksik asit direnci 2000'li yıllarda %94.5'lere kadar çıkmıştır. Savaşan ve arkadaşlarının (8) bulduğu bu değer nalidiksik asit duyarlılık testinin artık *Campylobacter* tanımlama kriteri olarak kullanılmamasının gerektiğini vurgulamaktadır. Chatzipanagiotou ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar alınmış ve onlarda bu testin çok güvenilir olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da çapraz direnç nedeniyle siprofloksasine dirençli olarak bulduğumuz bütün suşlar ve ilave bir suş, nalidiksik aside dirençli olarak tespit edilmiştir.

Florokinolonlar 1980'li yılların sonlarında yetişkinlerde akut gastroenterit tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (30). Ancak yine aynı yıllarda bu antimikrobik ilaca karşı ilk defa *Campylobacter* türlerinde direnç geliştiği raporlanmıştır (31). Daha sonraları direnç oranı hızla artmıştır. Hatta bazı araştırmacılar tedavi sırasında bile florokinolon direnci gelişebildiğini ifade etmişlerdir. Araştırmacılar bu artışın nedenini, etinden yararlanılan hayvanların yetiştirildiği çiftliklerde enfeksiyondan korunma, hızlı büyüme ve et verimini artırma amacıyla florokinolonların kullanılmasına bağlamışlardır (32). Bu güne kadar florokinolon direncinin tespiti için dünyada pek çok çalışma yapılmıştır. Bu

çalışmalarda %9-69.6 civarında florokinolon direnci bildirilmiştir(15, 23-27). Bu yüksek direnç oranlarına tedbir olarak adı geçen antimikrobik ilaçların kullanımı yasaklanmasıyla direnç oranında azalmalar kaydedilmeye başlanmıştır. Mesela Danimarka'da 1998 yılında *C. coli* için %17 olarak bulunan direnç 2001 yılında Avrupa Birliğinin bu ilaçların kullanımını yasaklamasıyla %5'lere kadar düşmüştür (32).

Türkiye'de ise bir iki çalışma haricinde elde sağlıklı veri mevcut değildir. Öngen ve arkadaşları (33) yine disk difüzyon yöntemi ile yaptıkları benzer bir çalışmada siprofloksasin direncini %59 olarak bulmuşlardır. Yılmaz ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada ise %8 olarak bulunmuştur. Biz ise yaptığımız çalışmada bulduğumuz 14 *Campylobacter* suşunun 9'unda direnç (%69.2) tespit ettik. Bu açıdan bakıldığında dünyada yayınlanan direnç oranları ile uyumlu olduğu değerlendirildi. Ancak direncin bu kadar yüksek olması ivedilikle tarım ve hayvancılıkta florokinolon kullanımına bir düzenleme getirilmesinin gerektiğini düşündürmektedir. Aksi takdirde bu durum 3-5 yıl içerisinde *Campylobacter* türlerinin neden olduğu enfeksiyon tedavisinde florokinolon kullanımını neredeyse imkansız hale geleceği şeklinde değerlendirilmektedir.

Tetrasiklin de hayvancılıkta büyümenin desteklenmesi, ucuz ve geniş spektrumlu olması nedeniyle sık kullanılmaktadır. Bu sebeple, tetrasiklin direnci son yirmi yılda giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalara göre tetrasiklin grubu ilaçlarda direnç oranı %19.6-56 civarında bildirilmiştir (15, 23-27).

Direnç profili açısından büyük coğrafi farklılıklar göstermesine rağmen yüksek düzey tetrasiklin direnci ile *tet(O)* geni ilişkilendirilmiştir. Bu gen plazmid aracılığıyla aktarılabilen bir özelliğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda plazmid barın-

dıran *Campylobacter* suş oranını toplumda %70-100 civarında olduğu bulunmuştur. Agar dilüsyon ile yapılan bir başka araştırmada ise yüksek düzey tetrasiklin direncinin MİK değerinin 32 µg/ml ile >256 µg/ml arasında olduğu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da dirençli izolatlarda MİK aralığı 16 - ≥128 µg/ml olarak bulunduğundan yüksek düzey tetrasiklin direncinin mevcut olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca tetrasiklin dirençli suşlarda yapılan bir araştırmada PCR ile %97.8 oranında *tet(O)* geni olumlu olarak bulunmuştur (34).

Ülkemizde, diğer antimikrobik ilaçlarda olduğu gibi *Campylobacter* türlerinin direnç profili ile ilgili çok az çalışma vardır. Yılmaz ve arkadaşları (6) yaptığı çalışmada bütün *Campylobacter* suşlarını tetrasikline duyarlı olarak bulmuşlardır. Öngen ve arkadaşları (33) ise tetrasiklinlere 22 suştan sadece birinde direnç (%4.5) tespit etmişlerdir. Agar dilüsyon ile elimizde olan 13 *C. jejuni* suşunun 5'ini tetrasiklin dirençli olarak bulduğumuzdan direnç oranı %38.4 olarak belirlenmiştir. Dünyada yapılmış bazı çalışmalarda tetrasiklin grubu ilaçlara karşı direnç verileri ile bizim çalışmamızdaki direnç verileri uyumlu olduğu değerlendirilmiştir.

Akut bakteriyel gastroenterit etkeni olarak *Campylobacter* türlerinin ilk sırada yer almaları nedeniyle, tüm mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin dışkı kültür hizmetine dahil edilmesinin gerektiği ve antimikrobik ilaç direnci açısından toksisitesi az, toleransı kolay eritromisin tedavide ilk seçenek ilaç olarak değerlendirildiği sonucuna varılmıştır.

İletişim / Correspondence

Mustafa Güney
GATA Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü
Etlik/Ankara
Tel: 312 304 4902
532 296 6257
e-mail: drmguney@yahoo.com

Kaynaklar

1. Taş E, Ardıç N. Akut gastroenteritli olgularda termofilik *Campylobacter*, *E. coli* O157:H7 ve Rotavirüs Sıklığı. KLİMİK Dergisi 2004; 17: 186-90.
2. Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaoğlu AÖ. Akut gastroenteritli olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırılması. ANKEM Dergisi 2009; 23: 59-65.
3. Palandüz A. Gastrointestinal enfeksiyon etkenleri ve neden oldukları klinik tablolar. Çocuk Enf Derg 2009; 3: 116-8.
4. Öngen B. Türkiye'de ishal etkenleri. ANKEM Dergisi 2006; 20(Ek-2): E121-44.
5. Kanan B, Akşit F. Akut gastroenteritli olgularda *Campylobacter* sıklığının araştırılması. İnfek Derg 2003; 17: 11-4.
6. Ateş YA, Tuğrul HM. Edirne'de ishal etkenleri arasında *Campylobacter* türlerinin yerinin ve antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması. İnfek Derg 2005;19: 53-9.
7. Fitzgerald C, Nachamkin I. *Campylobacter* and *Arco-bacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington DC:ASM Press, 2007:933-46.
8. Savaşan S, Çiftçi A, Diker S. Emergence of quinolone among chicken isolates of *Campylobacter* in Turkey. Turk J of Vet Ani Sci 2004; 28:391-97.
9. Jerris RC, Fields PI, Isenberg HD. Fecal culture for *Campylobacter* and related organisms. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 2004.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Aerop üreyen bakteriler için dilüsyon yöntemi ile antimikrobik duyarlılık testleri; onaylanmış standart. Yedinci baskı, M7-A7. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Antimikrobik Duyarlılık testleri için uygulama standartları. Onsekizinci Bilgi Eki, MS100-S16. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006.
12. Maltezou HC, Zafiropoulou A, Mavrikou M, et al. Acute diarrhoea in children treated in an outpatient setting in Athens, Greece. J Infect 2001; 43:122-27.
13. Foodborne Diseases Active Surveillance Network (Foodnet). Morbidity and Mortality Weekly Report 2003; 52: 340-3.
14. Foodborne Diseases Active Surveillance Network (Foodnet). Morbidity and Mortality Weekly Report 2006; 55: 392-5.

15. Hees BC, Veldman-Ariesen MJ, Jong BM, Tersmette M, Pelt W. Regional seasonal differences in incidence and antibiotic resistance of *Campylobacter* from a nationwide surveillance study in the Netherlands: an overview of 2000-2004. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:305-10.
16. Streit JM, Jones RN, Toleman MA, Stratchounski LS, Fritsche TR. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns among gastroenteritis-causing pathogens recovered in Europe and Latin America and *Salmonella* isolates recovered from bloodstream infections in North America and Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 367-75.
17. Abu Elamreen FH, Abed AA, Sharif FA. Detection and identification of bacterial enteropathogens by polymerase chain reaction and conventional techniques in childhood acute gastroenteritis in Gaza, Paletine. *Int J Infect Dis* 2007; 11:501-7.
18. Kulkarni SP, Lever S, Logan JM, Lawson AJ, Stanley J, Shafi MS. Detection of *Campylobacter* species: a comparison of culture and polymerase chain reaction based methods. *J Clin Pathol* 2002; 55: 749-53.
19. Sinclair MI, Hellard ME, Wolfe R, Mitakakis TZ, Leder K, Fairley CK. Pathogens causing community gastroenteritis in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1685-90.
20. Wilson G, Aitchison LB. The use of a combined enrichment-filtration technique for the isolation of *Campylobacter* spp. from clinical samples. *Clin Microbiol Infect* 2007;13: 643-4.
21. Taylor DE, Chang N. In Vitro susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to azithromycin and erythromycin. *AAC* 1991; 35:1917-8.
22. Angulo FJ, Baker NL, Olsen SJ, Anderson A, Barrett TJ. Antimicrobial use in agriculture: controlling the transfer of antimicrobial resistance to humans. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 78-85.
23. Galloway A, Prouzet-Mauléon V, Kempf I, et al. *Campylobacter* antimicrobial drug resistance among humans, broiler chickens, and pigs, France. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 259-66.
24. Guévremont E, Nadeau E, Sirois M, Quessy S. Antimicrobial susceptibilities of thermophilic *Campylobacter* from humans, swine, and chicken broilers. *Can J Vet Res* 2006; 70: 81-6.
25. Wagner J, Jabbusch M, Eisenblätter M, Hahn H, Wendt C, Ignatius R. Susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolates from Germany to ciprofloxacin, moxifloxacin, erythromycin, clindamycin, and tetracycline. *AAC* 2003; 47:2358-61.
26. Padungtod P, Kaneene JB, Hanson R, Morita Y, Boonmar S. Antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from food animals and humans in northern Thailand. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 47:217-25.
27. Papavasileiou E, Voyatzi A, Papavasileiou K, Makri A, Andrianopoulou I, Chatzipanagiotou S. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* isolates from hospitalized children in Athens, Greece, collected during 2004-2005. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:77-8.
28. Belanger AE, Shryock TR. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the matter. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:715-23.
29. Chatzipanagiotou S, Papavasiliou E, Malamou-Lada E. Isolation of *Campylobacter jejuni* strains resistant to nalidixic acid and fluoroquinolones from children with diarrhea in Athens, Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:566-8.
30. Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med* 1990; 150:541-6.
31. Endtz HP, Mouton RP, Reyden T, Ruijs GJ, Biever M, Klinger B. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* spp isolated from human stools and poultry products. *Lancet* 1990; 335:787.
32. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, et al. NARMS Working Group Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1102-9.
33. Öngen B, Nazik H, Kaya I. Rutin dışkı kültürlerinde üretilen *Campylobacter* türleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 5 yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2007; 21:37-41.
34. Prats G, Mirelis B, Llovet T, Muñoz C, Miró E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *AAC* 2000; 44:1140-5.

