

# RUTİN DIŞKI KÜLTÜRLERİNDE ÜRETİLEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI: 5 YILLIK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ\*

Betigül ÖNGEN, Hasan NAZİK, Ilgın KAYA

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

Rutin dışkı kültürlerinden beş yılda izole edilen *Campylobacter* türü bakterilerin identifikasyonları ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Ocak 2000-Aralık 2004 tarihleri arasında 6835 dışkı örneğinden toplam 82 (% 1.2) *Campylobacter* cinsi bakteri izole edilmiş, 22'sinin antibiyotik duyarlılığı belirlenmiştir. Suşların 69'u (% 84) *Campylobacter jejuni*, 5'i (% 6) *Campylobacter* cinsi, 4'ü (% 5) *Campylobacter upsaliensis*, 2'seri (% 2) *Campylobacter coli* ve *Campylobacter lari* olarak identifiye edilmiştir. *Campylobacter* izolasyonunun Haziran ayında pik yaptığı gözlenmiştir. Tüm suşlar amoksisilin-klavulanik asit, sefepim, eritromisin, klaritromisin, azitromisin, amikasin, gentamisin ve netilmisine duyarlı bulunmuştur. Suşların ortalama % 59'unun test edilen kinolonlara dirençli olduğu saptanmıştır.

Özellikle yaz aylarında *Campylobacter* türü bakteriler önemli gastroenterit etkeni olarak düşünölmeli ve rutin olarak araştırılmalıdır. Makrolidler ilk tercih edilen antibiyotikler olmakla birlikte, kinolonlardaki yüksek direnç *Campylobacter* gastroenteriti tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, *Campylobacter*

## SUMMARY

### Identification and Antibiotic Susceptibilities of *Campylobacter* Strains Isolated from Routine Stool Culture: Evaluation of Five Year Results

Identification and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species isolated from routine stool culture in five years were investigated. A total of 82 (1.2 %) *Campylobacter* strains were isolated from 6835 fecal samples in period of January 2000 and December 2004. Antibiotic susceptibility of 22 strains were studied. 69 (84 %) of the strains were identified as *Campylobacter jejuni*, 5 (6 %) as *Campylobacter* spp., 4 (5 %) as *Campylobacter upsaliensis*, 2 (2 %) as each of *Campylobacter coli* and *Campylobacter lari*. It was observed that *Campylobacter* isolation reached a peak in June. All strains were found susceptible to amoxicillin-clavulanic acid, cefepime, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, amikacin, gentamicin and netilmicin. It was determined that 59 % mean rate of strains were resistant to quinolones tested.

In conclusion, especially in summer months, *Campylobacter* species should be considered as an important gastroenteritis agent and it should routinely be investigated. Macrolides are first choice of antibiotics, however the high resistance to quinolones should be considered in the treatment of *Campylobacter* gastroenteritis.

**Keywords:** antibiotic resistance, *Campylobacter*

## GİRİŐ

*Campylobacter* türleri spiral şeklinde, çoğunun tek veya iki ucunda bulunan flajeli sayesin-

de hareketli olan mikroaerofilik Gram negatif çomaklardır. *Campylobacter* türleri insanda sistemik infeksiyon ve ishallerin önemli sebeplerindendir ve tüm dünyada genel olarak insidansı

**Yazışma adresi:** Betigül Öngen. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL  
Tel.: (0212) 414 20 00/26600, GSM: (0532) 370 48 13  
e-posta: ongenb@gmail.com

Alındığı tarih: 06.12.2006, revizyon kabulü: 14.03.2007

21.ANKEM Klinikleri ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (4-8 Haziran 2006, Antalya).

% 1-35 arasında değişmektedir<sup>(9)</sup>. Türkiye'de ise *Campylobacter* cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı % 1-13 olarak bildirilmektedir<sup>(13)</sup>. *Campylobacter* gastroenteriti, genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olarak düşünülmesine rağmen, özellikle immün sistemi baskılanmış, immunglobulin eksiklikleri olan hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Tedavide ise makrolidler ve florokinolonlar sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak özellikle kinolon grubu antibiyotiklerin çok yaygın kullanılması direnç artışına neden olmaktadır<sup>(1,3)</sup>.

Çalışmamızda beş yıl boyunca rutin olarak gönderilen dışkı örneklerinden izole edilen *Campylobacter* türleri ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2000-31.12.2004 arasında gönderilen 6835 dışkı örneği *Campylobacter* selektif besiyerine (Butzler) ekim yapılarak, 42°C'de, mikroaerofilik ortamda 72 saate kadar inkübe edilmiştir. Selektif besiyerinde üreyen, oksidaz ve katalaz pozitif, Gram boyamada küçük, martı kanadı görünümündeki çomakçıkların hippüratı hidrolize edenleri *C.jejuni* olarak tanımlanmıştır. Hippüratı hidrolize etmeyenlerin ise H<sub>2</sub>S, üreaz oluşturma özellikleri, nalidiksik asit ve sefalotine duyarlılıkları incelenerek ve gerektiğinde API CAMPY (bioMérieux, France) kullanılarak tür düzeyinde tanımlanmıştır. Ayrıca kuşku koloniler ürettiğinde, koloniler *C.jejuni*, *C.coli* ve *C.lari* açısından lateks CAMPY (Panbio, USA) kiti ile test edilmiştir. İzole edilen 82 *Campylobacter* suşundan 22'sinin antibiyotik

duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda, % 5 koyun kanı eklenmiş Mueller-Hinton agarda disk difüzyon metodu ile araştırılmış ve aerob bakterilere göre yorumlanmıştır<sup>(2,12)</sup>. Duyarlılık deneyi için ampisilin (10 µg), ampisilin-sulbaktam (10/10 µg), amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg), piperasilin (100 µg), piperasilin-tazobaktam (100/10 µg), sefepim (30 µg), sefoprazon-sulbaktam (75/30 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim (30 µg), sefaklor (30 µg), sefoksitin (30 µg), sefuroksim (30 µg), sefazolin (30 µg), sefalotin (30 µg), aztreonam (30 µg), tetrasiklin (30 µg), eritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg), klaritromisin (15 µg), azitromisin (15 µg), amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), netilmisin (30 µg), nalidiksik asit (30 µg), siprofloksasin (5 µg), ofloksasin (5 µg), norfloksasin (10 µg) diskleri (Oxoid), kontrol suşları olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

## BULGULAR

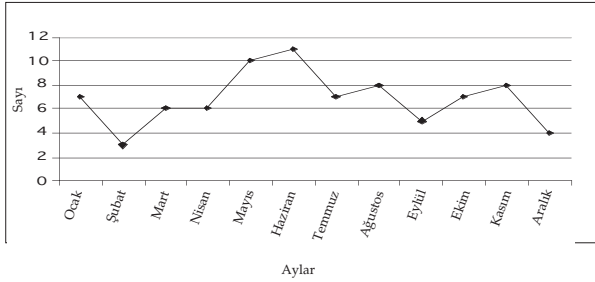
Beş yıllık period içerisinde incelenen 6835 dışkı örneğinden 82 (% 1.2) *Campylobacter* suşu izole edilmiştir. İdentifikasyon sonucu bu suşların 69'unun (% 84) *C.jejuni*, 5'inin (% 6) *Campylobacter* cinsi, 4'ünün (% 5) *C.upsaliensis*, 2'serinin (% 2) *C.coli* ve *C.lari* olduğu saptanmıştır (Tablo 1). *Campylobacter* türlerinin izolasyonunun yaz aylarında arttığı, Haziran ayında pik yaptığı belirlenmiştir (Şekil).

Çalışılan suşların tümü amoksisilin-klavulanik asit, sefepim, eritromisin, klaritromisin, azitromisin, amikasin, gentamisin ve netilmisine duyarlı bulunmuştur. Denenen kinolon gru-

Tablo 1: İzole edilen 82 *Campylobacter* suşunun yıllara göre dağılımı (n).

|                          | 2000       | 2001       | 2002       | 2003     | 2004       | Toplam     |
|--------------------------|------------|------------|------------|----------|------------|------------|
| Dışkı sayısı             | 717        | 2006       | 1978       | 1103     | 1031       | 6835       |
| <i>C. jejuni</i>         | 5          | 9          | 18         | 19       | 18         | 69         |
| <i>C. coli</i>           | 0          | 0          | 0          | 0        | 2          | 2          |
| <i>C. lari</i>           | 0          | 0          | 0          | 0        | 2          | 2          |
| <i>C. upsaliensis</i>    | 4          | 0          | 0          | 0        | 0          | 4          |
| <i>Campylobacter sp.</i> | 1          | 1          | 0          | 3        | 0          | 5          |
| Toplam                   | 10 (% 1.4) | 10 (% 0.5) | 18 (% 0.9) | 22 (% 2) | 22 (% 2.1) | 82 (% 1.2) |

bu antibiyotiklere ortalama % 59 oranında direnç saptanmıştır. Diğer antibiyotiklere dirençli suş sayıları tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil: İzole edilen 82 *Campylobacter* suşunun aylara göre dağılımı.

Tablo 2: İzole edilen 22 *Campylobacter* suşunda çeşitli antibiyotiklere direnç (n).

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Ampisilin                   | 9  |
| Ampisilin-sulbaktam         | 5  |
| Amoksisilin-klavulanik asit | 0  |
| Piperasilin                 | 10 |
| Piperasilin-tazobaktam      | 2  |
| Sefepim                     | 0  |
| Sefoperazon-sulbaktam       | 5  |
| Sefotaksim                  | 3  |
| Seftazidim                  | 7  |
| Sefaklor                    | 6  |
| Sefoksitin                  | 20 |
| Sefuroksim                  | 21 |
| Sefazolin                   | 21 |
| Sefalotin                   | 21 |
| Aztreonam                   | 22 |
| Tetrasiklin                 | 1  |
| Eritromisin                 | 0  |
| Klindamisin                 | 1  |
| Klaritromisin               | 0  |
| Azitromisin                 | 0  |
| Amikasin                    | 0  |
| Gentamisin                  | 0  |
| Netilmisin                  | 0  |
| Nalidiksik asit             | 14 |
| Siprofloksasin              | 14 |
| Ofloksasin                  | 11 |
| Norfloksasin                | 13 |

## TARTIŞMA

*Campylobacter* cinsi bakteriler pek çok ülkede gastroenterit etkeni olarak ilk sırada yer almaktadırlar. Seçici kültür yöntemlerinin uygulamaya girmesiyle özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere pek çok bölgede *Campylobacter*'ler ishalin önemli bir etkeni olarak tanımlanmıştır<sup>(3)</sup>. Nitekim ülkemizde *Campylobacter*'lerin izolasyon sıklığının rutin olarak aranan *Salmonella* (% 2-11) ve *Shigella* (% 2-9) cinsi bakteriler-

le kıyaslanabilir oranda olduğu bildirilmektedir. Bazı merkezlerde ise *Campylobacter* cinsi bakterilerin *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerden daha yüksek oranda izole edildiği vurgulanmıştır<sup>(13,20)</sup>.

Gelişmiş ülkelerdeki yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, *Campylobacter* infeksiyonları ülkemizde tüm yıl boyunca görülmekle birlikte yaz mevsiminde belirgin olarak artmaktadır. Öztürk ve ark.<sup>(14)</sup> *Campylobacter* izolasyonunun Mayıs'tan itibaren artmaya başlayarak Ağustos ayında pik yaptığını ve daha sonra azalarak devam ettiğini belirtmişlerdir. Yıldırım ve Fazlı<sup>(17)</sup> ise Öztürk ve ark.<sup>(14)</sup>'nin sonuçlarına benzer şekilde bütün yıl boyunca izolasyonun devam ettiğini, ancak yaz aylarında artmaya başlayarak Temmuzda pik yaptığını saptamışlardır. Yılmaz ve Tuğrul<sup>(19)</sup> *Campylobacter* cinsi bakterilerin izolasyonunun Temmuz-Ağustos-Eylül aylarında daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak *Campylobacter* izolasyonunun yıl boyunca devam etmekle birlikte, yaz aylarında arttığı ve Haziran ayında pik yaptığı saptanmıştır.

*Campylobacter* infeksiyonlarının tedavisinde, ciddi toksisitesi olmaması ve hâlâ direnç oranının düşük olması nedeniyle makrolid grubu antibiyotikler ilk seçenек olmaya devam etmektedir<sup>(1)</sup>. Yurtdışında yapılan çeşitli çalışmalarda % 1-34.5 oranında eritromisin direnci bildirilmiştir<sup>(4,6,8,11,16)</sup>. Türkiye'de ise 1994 ve 1998 yıllarında yapılan iki ayrı çalışmada, Öztürk ve ark.<sup>(14)</sup> 38 *Campylobacter* cinsi bakterilerde eritromisine % 5.2 direnç bildirmişler, Yıldırım ve ark.<sup>(18)</sup> inceledikleri 45 *Campylobacter* suşunun hiçbirinde eritromisin direnci saptamamışlardır. Yılmaz ve Tuğrul<sup>(19)</sup> 25 *C.jejuni* ve altı *C.coli* suşunun ikişerinde eritromisin direnci saptamışlardır. Bu çalışmada ise 22 *Campylobacter* suşunda eritromisin, azitromisin ve klaritromisine direnç gözlenmemiştir.

Kinolon grubu antibiyotikler son zamanlarda akut bakteriyel ishallerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda 1987'den itibaren *Campylobacter*'lerde kinolon direncinin giderek arttığı ve son yıllarda % 50'lere ulaştığı bildirilmiştir<sup>(5,8,11)</sup>. Türkiye'de siprofloksasin direnci % 0-26 arasında değişen

oranlarda bildirilmektedir<sup>(7,14,18,19)</sup>. Yaptığımız çalışmada bu oranın dünyada yapılan diğer çalışmalara paralel olarak arttığı ve % 59 gibi yüksek bir düzeye ulaştığı görülmektedir.

*C.jejuni/coli* suşlarının büyük kısmının imipenem dışındaki beta-laktamlara, özellikle penisilin ve sefalosporinlere dirençli, ancak sefotaksim, seftazidim ve sefpiroma orta derecede duyarlı oldukları bildirilmektedir<sup>(1)</sup>. Çalışmamızda amoksisilin-klavulanik asit ve sefepime tüm suşların duyarlı, aztreonama ise tüm suşların dirençli oldukları, diğer beta-laktam antibiyotiklerden ise sırasıyla 21'inin (% 95) sefuroksim, sefazolin ve sefalotine, 20'sinin (% 91) sefoksitine, 10'unun (% 45) piperasiline, 9'unun (% 41) ampisiline, 7'sinin (% 32) seftazidime, 6'sının (% 27) sefakloru, 5'inin (% 23) ampisilin-sulbaktam ve sefoperazon-sulbaktama, 3'ünün (% 14) sefotaksime, 2'sinin (% 9) piperasilin-tazobaktama dirençli olduğu bulunmuştur.

*Campylobacter* suşlarında tetrasiklin dirençci yüksek bulunurken aminoglikozidlere dirençin düşük olduğu gözlenmektedir<sup>(1)</sup>. Hakanen ve ark.<sup>(8)</sup> 174'ü siprofloksasine dirençli 376 *C.jejuni* suşunu incelemişler, % 46'sının tetrasikline dirençli olduğunu; siprofloksasine dirençli suşların ise % 68'inin tetrasikline, % 3'ünün ise gentamisine ve klindamisine de dirençli olduğunu belirlemişlerdir. Moore ve ark.<sup>(11)</sup> 1997 yılında 223 *Campylobacter* cinsi bakterinin % 9'unun tetrasikline, % 4'ünün siprofloksasine, % 0.4'ünün ise eritromisine dirençli olduğunu; üç yıl sonra 333 *Campylobacter* suşunda bu direnç oranlarının sırasıyla % 18.9, % 17.4 ve % 4.2'ye yükseldiğini saptamışlardır. Reina ve ark.<sup>(15)</sup> 1220 *Campylobacter* suşu incelenmiş ve % 4.4'ünün klindamisine, % 21.2'sinin tetrasikline ve % 1'inin gentamisine dirençli olduğunu bulmuşlardır. Türkiye'de Yılmaz ve Tuğrul<sup>(19)</sup> 31 *Campylobacter* suşunun tümünü gentamisin ve tetrasikline duyarlı olarak saptamışlardır. Hasçelik ve ark.<sup>(10)</sup> 38 *Campylobacter* suşunu incelemiş, tetrasiklin, gentamisin ve klindamisine duyarlı olduklarını belirlemiştir. Diğer bir çalışmada Yıldırım ve ark.<sup>(18)</sup> 45 *Campylobacter* suşunu tetrasikline duyarlı bulmuşlardır. Çalışmamızda amikasin, gentamisin ve netilmisine direnç gözlenmezken tetrasiklin ve klindamisine

% 1 oranında direnç saptanmıştır.

Sonuç olarak, başta *C.jejuni* olmak üzere, *Campylobacter* türleri tüm dünyada yaygındır. Özellikle yaz aylarındaki ishal etkenleri arasında kimi ülkelerde ilk sıralarda yer almaktadır. Türkiye'de ise ishali olgularda *Campylobacter* aranması henüz rutin olmamakla birlikte, yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde *Campylobacter* izolasyonunun rutin olarak aranan ishal etkeni *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerle kıyaslanabilir oranda olduğu görülmektedir. Ülkemizde hâlâ tek tek çalışmalar halinde rastlayabildiğimiz *Campylobacter* cinsi bakteri izolasyonunun dışkı kültürü yapan klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin dışkı protokollerine dahil edilmesi gerekmektedir. Ayrıca *Campylobacter* gastroenteritlerinin tedavisinde makrolid grubu antibiyotikler ilk seçenek olmaya devam etmekle birlikte kinolon grubu antibiyotiklerin bakteriyel gastroenterit olduğu düşünülen hastalarda sıklıkla empirik olarak kullanılması, hızla direnç gelişmesine sebep olmaktadır. Tedavi endikasyonu olduğunda yüksek kinolon direnci göz önüne alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Aarestrup FM, Engberg J: Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*, Vet Res 2001;32(3-4):311-21.
2. Clinical Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI Document M100-S15, CLSI, Wayne, PA (2005).
3. Crushell E, Harty S, Sharif F, Bourke B: Enteric campylobacter: purging its secrets ?, Pediatr Res 2004;55(1):3-12.
4. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I: Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C.coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates, Emerg Infect Dis 2001;7(1):24-34.
5. Engberg J, Neimann J, Nielsen EM, Aarestrup FM, Fussing V: Quinolone-resistant *Campylobacter* infections: risk factors and clinical consequences, Emerg Infect Dis 2004;10(6):1056-63.
6. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ et al: Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001, Emerg Infect Dis 2004;10(6):1102-9.
7. Gür D, Hasçelik G, Akyön Y, Akalın HE, Diker S: *Campylobacter*'lerin quinolone grubu antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları (Özet), ANKEM Derg 1989;3(2):191.
8. Hakanen AJ, Lehtopolku M, Siitonen A, Huovinen P, Kotilainen P: Multidrug resistance in *Campylobacter jejuni* strains collected from Finnish patients during 1995-2000, J An-

- timicrob Chemother 2003;52(6):1035-9.
9. Hasçelik G: *Campylobacter* türleri, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*" kitabında s. 1638-42, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
  10. Hasçelik G, Akyön Y, Berkman E, Diker S: *Campylobacter* türlerinin (jejuni-coli) çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları (Özet), *ANKEM Derg* 1989;3(2):192.
  11. Moore JE, Crowe M, Heaney N, Crothers E: Antibiotic resistance in *Campylobacter* spp. isolated from human faeces (1980-2000) and foods (1997-2000) in Northern Ireland: an update, *J Antimicrob Chemother* 2001;48(3):455-7.
  12. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, NCCLS Document M2-A8, NCCLS, Wayne, PA (2003).
  13. Öngen B: Türkiye'de ishal etkenleri, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):122-34.
  14. Öztürk R, Midilli K, Okyay K ve ark.: Çocuk ve erişkin yaş grubu sürgün olgularında *Campylobacter jejuni* ve sıklığının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994;24(1):42-5.
  15. Reina J, Ros MJ, Serra A: Susceptibilities to 10 antimicrobial agents of 1,220 *Campylobacter* strains isolated from 1987 to 1993 from feces of pediatric patients, *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(12):2917-20.
  16. Saenz Y, Zarazaga M, Lantero M, Gastanares MJ, Baquero F, Torres C: Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997-1998, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(2):267-71.
  17. Yıldırım MS, Fazlı ŞA: Kayseri ve yöresinde bakteriyolojik kültür için gönderilen dışkı örneklerinde *Campylobacter*'lerin izolasyonu ve identifikasyonu, *İnfeksiyon Derg* 1998;12(3):317-22.
  18. Yıldırım MS, Sümerkan B, Fazlı ŞA: Dışkı kültürlerinden izole edilen *Campylobacter* türlerinin antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1996;10(4):393-8.
  19. Yılmaz AA, Tuğrul HM: Edirne'de ishal etkenleri arasında *Campylobacter* türlerinin yerinin ve antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):53-9.
  20. Zarakolu P Akbaş E, Levent B, Gözalan A: İshali çocuk hastalardan izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı, *Flora* 1999;4(3):190-4.