



KLİNİK ÖRNEKLERDEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN ÜRETİLMESİNİN ARAŞTIRILMASI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ

INVESTIGATION OF GROWTH OF *CAMPYLOBACTER* SPECIES FROM CLINICAL SPECIMENS AND DETERMINATION OF THEIR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY

Recep Borucu¹, Yeliz Tanrıverdi Çaycı^{2*}, Asuman Birinci²

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ORCID iD: Recep Borucu: 0000-0002-5137-2360; Yeliz Tanrıverdi Çaycı: 0000-0002-9251-1953; Asuman Birinci: 0000-0002-8653-4710

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Yeliz Tanrıverdi Çaycı, **e-posta / e-mail:** yeliztanriverdi@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 27.08.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 26.11.2018

Yayın Tarihi / Published: 01.01.2019

Öz

Amaç: *Campylobacter* türleri insanda sistemik infeksiyon ve ishallerin önemli sebeplerindendir. Bu çalışmadaki amacımız *Campylobacter* üretimini sağlamak için uygun besiyerini araştırmak ve üretilecek bakterilere antimikrobiyal duyarlılık testleri çalışarak direnç profillerini tespit etmektir.

Yöntem: Çalışmamıza 1 Mayıs-1 Ekim 2016 tarihleri arasında ishal yakınması ile başvuran hastalardan, mikrobiyoloji laboratuvarına kültür için gönderilen 405 gaita örneği çalışılmıştır. *Campylobacter* üretimi için Modifiye Charcoal Cephoperazone Deoxycholate Agar (mCCDA) ve Skirrow besiyeri olmak üzere iki farklı besiyeri kullanılmıştır. Üreme görülen kültürlerdeki bakterilere konvansiyonel testler yapılmıştır ve *Campylobacter* şüpheli olanların Vitek MS ile tanımlaması yapılmıştır.

Bulgular: İncelenen 405 dışkı örneğinin dokuzunda *Campylobacter* (%2,2) türü bakteri üremiştir. Bunların altısı *Campylobacter jejuni*, diğer üç tanesi ise *Campylobacter coli* olarak tanımlanmıştır. Elde edilen dokuz izolatanın yedisi (%77,8) kan bazlı Skirrow besiyerinde üremiştir. Bu yedi izolattan ikisi aynı zamanda kömür bazlı mCCDA besiyerinde de üremiştir. İki izolat (%22,2) ise sadece mCCDA besiyerinde üremiştir. İzole edilen dokuz *Campylobacter* türü izolata EUCAST kılavuzunun önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılığı çalışılmıştır. Test edilen antibiyotikler içinde eritromisin en duyarlı (%77,7), siprofloksasin ise en dirençli (%77,7) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Besiyeri olarak kan bazlı besiyerinin kömür bazlı besiyerine göre daha iyi üreme sağladığı görülmüştür. Antibiyotiklerden en duyarlı olarak bulunan eritromisin'in ilk tercih olarak kullanılması ve yüksek bulunan kinolon direncinin dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Campylobacter*, mCCDA, Skirrow, EUCAST

Abstract

Objective: *Campylobacter* species are one of the major causes of systemic infections and diarrhea for humans. In this study we aimed to investigate the proper medium to ensure *Campylobacter* isolation and to identify the resistance profiles of the isolates by studying antimicrobial susceptibility tests.

Methods: In the study 405 stool samples which were sent to the microbiology laboratory from the patients with diarrhea complaint between May 01, and October 01, 2016, had been tested. Two different mediums - Charcoal Cephoperazone Deoxycholate Agar (CCDA) and Skirrow - have been used for *Campylobacter* isolation. Conventional tests performed on bacteria in isolated cultures and suspected *Campylobacter* isolates were identified with Vitek MS.

Results: *Campylobacter* spp (2.2%) growth has been detected in nine stool samples among the tested 405. Six of them were identified as *Campylobacter jejuni* and three as *Campylobacter coli*. Seven (77.8%) of the nine isolates has been obtained on blood-based Skirrow medium. Two of those seven isolates have been obtained on coal-based CCDA medium, too. Two isolates (22.2%) have been grown only on CCDA medium. Antibiotic susceptibility has been examined by using disc diffusion method in according to the EUCAST criteria, on nine isolated *Campylobacter* isolates. Erythromycin (77.7%) was most susceptible and ciprofloxacin (77.7%) was found to be most resistant.

Conclusion: The blood-based medium provides better growth than coal-based medium. It is thought that erythromycin, which has been found to be most sensitive among the antibiotics, should be used as the first choice and high quinolone resistance should be taken into consideration.

Keywords: *Campylobacter*, mCCDA, Skirrow, EUCAST



Giriş

Campylobacter türleri çeşitli hayvanlarda rezervuar olarak bulunurlar ve insanlarda zoonotik enfeksiyona neden olurlar. İnsanda sistemik enfeksiyon ve ishallerin önemli sebeplerindendir ve tüm dünyada genel olarak insidansı %1-35 arasında değişmektedir.¹ Türkiye’de ise kampilobakter cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı %1-13 olarak bildirilmektedir.² Kampilobakter gastroenteriti, genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olarak düşünülmesine rağmen, tedavi edilmeyen olgularda relaps görülebilir.³ Kampilobakter enteriti sonrasında bakteriyemi, hepatit, nefrit, peritonit ve miyokardit gibi barsak dışı enfeksiyonlar bildirilmiştir.⁴ Tedavide makrolid ve kinolon grubu antibiyotikler sık kullanılmaktadır. Ancak kinolon grubu antibiyotiklerin çok yaygın olarak kullanılması direnç artışına neden olmaktadır.⁵ Kampilobakter enfeksiyonlarının kesin tanısı mikrobiyolojik incelemeye dayanır ve kültür “altın standart” tanı yöntemidir. İnsanda enfeksiyonun araştırılmasında temel sorunlardan biri dışkıdan izolasyonun güç ve biraz da zaman alıcı olmasıdır.⁶ Önerilen seçici besiyerleri başlıca iki tipte olabilir; birincisi kan içermeyen seçici besiyerleridir. Bunlar kömürlü sefoperazon deoksikolat agar (CCDA) ve kömür bazlı selektif besiyeri (CSM) besiyerleridir. İkinci grupta ise kan içeren besiyerleri bulunur ve bunlar başlıca Campy-CVA (sefoperazon, vankomsin, amfoterisin), Skirrow ve Butzler besiyerleridir. Araştırmalar, bu besiyerlerinden yalnızca birinin izolasyonda yeterli olmayabileceğini, bir kan içeren besiyerinin (Campy-CVA) yanında bir kömür içeren besiyerinin de kullanılmasının izolasyon şansını %15 kadar artırabileceğini göstermektedir. Bu nedenle laboratuvarların böyle bir kombinasyonu kullanması önerilmektedir.⁷ Ülkemiz genelinde olduğu gibi laboratuvarımızda da kampilobakter üretimi için rutinde kullanılan besiyeri bulunmamaktadır. Ayrıca bölgemizde bu bakteri türünün görülme sıklığı ve antimikrobiyal duyarlılığı ile ilgili yapılmış yeterli çalışma ve istatistiksel veri yoktur. Bu çalışmadaki amacımız kampilobakter üretimini sağlamak ve üretilecek bakterilere antimikrobiyal duyarlılık testleri çalışarak direnç profillerini tespit etmektir. Bunun için sıklıkla önerilen iki farklı besiyerleri kullanılarak, rutinde kullanılacak uygun besiyeri tespit edilecektir. Ayrıca, bölgemizde bu bakterinin görülme sıklığı ve antimikrobiyal direnç profilleri tespit edilerek istatistiksel verilere ve literatüre katkıda bulunulabileceği düşünülmektedir.

Yöntem

Çalışmamıza 01 Mayıs-01 Ekim 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nin ilgili polikliniklerine ishal yakınması ile başvuran hastaların gaita örnekleri dahil edilmiştir. Hasta örneklerinin seçiminde yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmamıştır. Bu amaçla ishallerden hastalardan bakteriyoloji laboratuvarına kültür için gönderilen toplam 405 adet gaita örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. *Campylobacter* üretimi için Charcoal Cephoperazone Deoxycholate Agar (mCCDA) (Oxoid, İngiltere) ve Skirrow (Oxoid, İngiltere) besiyeri olmak üzere iki farklı besiyeri kullanılmıştır. Hazırlanan iki farklı besiyeri olan mCCDA ve Skirrow besiyerlerine, tek koloni düşürme yöntemle ekim yapıldı. Ekim yapılan örnekler 2,5 litrelik kapaklı plastik jar içine konuldu. Mikroaerofilik ortam sağlamak için jar içine bir poşet Gas Pak EZ Campy container system (Becton and Dickinson, ABD) konuldu ve 42°C’lik etüvde 72 saat inkübasyona bırakıldı. Kültür plakları üreme yönünden

günlük olarak takip edildi. Kültürlerde üreyen bakterilerin konvansiyonel yöntemlerle ilk incelemelerinde oksidaz ve katalaz ayraçları kullanılmıştır. Kampilobakter yönünden şüpheli bulunan bakteriler, Gram boyama yapılarak mikroskopik olarak incelenmiştir. Gram boyamada ince, S şeklinde kıvrımlı veya martı kanadı şeklinde Gram negatif görülen bakterilerin tanımlanması işlemine geçildi.

Bakterinin tanımlanmasında Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) yöntemi kullanıldı. Cihazla tanımlama sonucu %99,9 oranında kampilobakter olarak tanımlanan bakterilere hippurat hidroliz testi yapıldı.

Tanımlanan bakterilerin elde edilen saf kültürleri antibiyotik duyarlılık çalışmasına alındı. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kılavuzu disk difüzyon yöntemiyle çalışılmasında besiyeri olarak 20 mg/L β-NAD eklenmiş %5 at kanlı Mueller Hinton Fastidious (MHF) (Biomeriux, Fransa) agar besiyerinin kullanılmasını önermektedir. Çalışılması önerilen üç antibiyotik test edildi. Bu amaçla eritromisin 15 µg, tetrasiklin 30 µg ve siprofloksasin 5 µg (Oxoid, Hampshire, İngiltere) diskleri kullanıldı. Bu antibiyotikler için, kılavuzda standardize edilmiş zon çapları ile karşılaştırılarak bakterinin duyarlılık durumu belirlendi.

Bulgular

1 Mayıs-1 Ekim 2016 tarihleri arasında bakteriyoloji laboratuvarına kültür için gönderilen gaitalardan 405 adet dışkı örneği çalışmaya alınmıştır. Örneklerin 226’sı (%55,8) kadın, 179’u (%44,2) erkek cinsiyetine aittir. En çok örnek 0-10 yaş arası grupta toplanmıştır. İncelenen 405 dışkı örneğinin dokuzunda *Campylobacter* (%2,2) türü bakteri üremesi saptanmıştır. Vitek MS cihazında tanımlamada altı tanesi *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), diğer üç tanesi ise *Campylobacter coli* (*C. coli*) olarak tanımlanmıştır. Bu 405 örneğin hepsinin aynı zamanda laboratuvarın rutin hizmetlerinden olan *Salmonella*, *Shigella* yönünden de kültürleri yapılmıştır. Bunlardan 13 tanesinde *Salmonella spp* (%3,2) üremesi olmuştur. *Shigella spp* üremesi hiç saptanmamıştır. Örneklerden 383 tanesinde ise herhangi bir patojen bakteri ürememiştir. *Campylobacter* olarak tanımlanan tüm örnekler hippurat hidroliz testi yapılmıştır. Test sonucunda Vitek MS cihazında *C. jejuni* olarak tanımlanan altı izolatin tamamında hippurat hidroliz testi pozitif, *C. coli* olarak tanımlanan üç izolatta ise test negatif olarak bulunmuştur.

Üreme görülen örneklerin beşi sadece Skirrow besiyerinde, ikisi sadece mCCDA besiyerinde ve ikisi de hem Skirrow hem de mCCDA besiyerinde birlikte üredi. Sonuç olarak üreyen izolatların yedisi Skirrow besiyerinde, dördü mCCDA besiyerinde üremiş oldu (Çizelge 1).

Kampilobakter üreyen örneklerin beş tanesi 0-10 yaş grubu aralığında (%55,6), ikisi 21-40 yaş grubu aralığında (%22,2) ve ikisi 41-60 yaş grubu aralığında (%22,2) bulunmuştur. Kampilobakter üremesi saptanan dokuz örneğe EUCAST kılavuzunun önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılığı çalışılmıştır. Sonuçlar Çizelge 2’de verilmiştir.

Çizelge 1. Bakterilerin üredikleri besiyerleri dağılımı

Üreyen Bakteri	Skirrow	mCCDA
<i>C.jejuni</i> 1	+	-
<i>C.jejuni</i> 2	+	-
<i>C.jejuni</i> 3	+	+
<i>C.jejuni</i> 4	-	+
<i>C.jejuni</i> 5	+	+
<i>C.jejuni</i> 6	+	-
<i>C.coli</i> 1	-	+
<i>C.coli</i> 2	+	-
<i>C.coli</i> 3	+	-
Toplam (n:9)	7 (%77,8)	4 (%44,4)

Çizelge 2. Kampilobakterlerin antibiyotik duyarlılıkları

Bakteri	Eritromisin		Siprofloksasin		Tetrasiklin	
	Di*	Du**	Di	Du	Di	Du
<i>C.jejuni</i> 1	Di		Di			Du
<i>C.jejuni</i> 2		Du		Du	Di	
<i>C.jejuni</i> 3		Du	Di		Di	
<i>C.jejuni</i> 4		Du	Di			Du
<i>C.jejuni</i> 5		Du	Di		Di	
<i>C.jejuni</i> 6		Du	Di			Du
<i>C.coli</i> 1		Du	Di			Du
<i>C.coli</i> 2	Di		Di			Du
<i>C.coli</i> 3		Du		Du	Di	
Toplam (n:9)	2(%22,3)	7(%77,7)	7(%77,7)	2(%22,3)	4(%44,4)	5(%55,6)

*Di: Dirençli, **Du: Duyarlı

Tartışma

Campylobacter türü mikroorganizmalar; tüm dünyada, özellikle <5 yaş çocuklarda, sıklıkla gıda kaynaklı ishale seyreden gastrointestinal sistem hastalıklarına yol açarlar.⁷ Günümüzde bütün mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak *Salmonella* ve *Shigella* için kültür çalışmaları yapılmaktadır. Bununla birlikte kampilobakter ile ilgili kültür çalışmaları birçok laboratuvarında uygulanmamaktadır.

Bu nedenle bu bakterinin görülme sıklığı ile ilgili yeterli veri

bulunmamaktadır. Ülkemizde 1985-2014 yılları arasında farklı illerde yapılan çalışmalar Çizelge 3’de verilmiştir. Kampilobakter infeksiyonlarının prevalansı son on yılda artış göstermiştir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya’daki artışın kaygı verici olduğu, Afrika, Asya ve Ortadoğu bölgelerinden gelen verilerin bu bölgelerde özellikle çocuklarda hastalığın endemik olduğu belirtilmektedir.⁸

Genel olarak insanlarda *Campylobacter* türlerinin sebep olduğu gastroenteritlerin yaklaşık olarak %95’inden *C. jejuni* ve *C. coli* sorumludur. Ancak, gelişmiş ülkelerde ishali olgulardan izole edilen *Campylobacter* spp. suşlarının %95’ini tek başına *C. jejuni* oluştururken gelişmekte olan ülkelere olguların yaklaşık olarak %50’sinden *C. coli* izole edilmektedir.¹⁴

Ülkemizde farklı bölgelerde ve farklı yaş gruplarındaki ishali hastalarda yapılmış kısıtlı çalışmalar bulunmaktadır. Öngen ve ark.¹¹ İstanbul’da yaptıkları beş yıllık zaman periyodunu kapsayan bir çalışmada, 6835 ishali hastaya ait dışkı örneğini, *Campylobacter* türlerinin varlığı yönünden değerlendirmişlerdir. Çalışmada örneklerin %1,2’sinde kampilobakter pozitifliği tespit etmişlerdir. Avcu ve ark.⁹ İzmir’de yaptıkları bir çalışmada 875 ishali hastaya ait dışkı örneklerini incelemişlerdir. Kampilobakter için Skirrow besiyeri kullandıkları bu çalışmada %10,1 oranında *Campylobacter* spp. izole etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise %2,2 oranında kampilobakter izole edilmiştir. Bu oran yurt dışında ve ülkemizin birçok yerinde yapılan çalışmalarda bulunan oranlarla uyumlu görülmektedir.

Kampilobakter infeksiyonlarının kesin tanısı mikrobiyolojik incelemeye dayanır ve kültür “altın standart” tanı yöntemidir. Önerilen seçici besiyerleri başlıca iki tipte olabilir; birincisi kan içermeyen seçici besiyerleridir. Bunlar CCDA ve CSM dir. İkinci grupta ise kan içeren besiyerleri bulunur ve bunlar başlıca Campy-CVA (sefoperazon, vankomsin, amfoterisin), Skirrow ve Butzler besiyerleridir. Araştırmalar bu besiyerlerinden yalnızca birinin izolasyonda yeterli olmayabileceğini, bir kan içeren besiyerinin (Campy-CVA) yanında bir kömür içeren besiyerinin de kullanılmasının izolasyon şansını %15 kadar artırabileceğini göstermektedir. Bu nedenle laboratuvarların böyle bir kombinasyonu kullanması önerilmektedir.⁷ Piersimioni ve ark.¹⁵ tarafından yapılan bir çalışmada; 415 ishali hastaya ait dışkı örneği, kampilobakter

Çizelge 3. 1985-2014 yılları arasında Türkiye’de kampilobakter sıklığını araştıran çalışmaların sonuçları

Çalışmayı Yapan Araştırmacılar	Çalışma Yılı	İzolasyon Oranı (%)	Çalışmanın Yapıldığı İl
Akgün ve ark.	1985-87	1	Eskişehir
Aşçı ve ark.	1988	13	Elazığ
Mete ve Suay	1989	11	Diyarbakır
Hasçelik ve ark.	1990	9	Ankara
Öztürk ve ark.	1992-94	7	İstanbul
Özkan ve Günhan	1994	2	İzmir
Işık ve ark.	1994-95	7,5	İzmir
Yıldırım ve Fazlı	1995	3	Kayseri
Zarakolu ve ark.	1995-97	6	Ankara
Yağcı ve Erdem	1998	6	Ankara
Taş ve Ardiç	1999	3,5	Ankara
Erdoğan ve ark.	1999-02	1,17	İstanbul
Altındiş ve Kenar	2000	7	Afyon
Kanan ve Akşit	2000-01	0,6	Eskişehir
Öngen ve ark.	2000-04	1,2	İstanbul
Ateş ve Tuğrul	2001-02	4	Edirne
Aydemir ve ark.	2002	0,8	İzmir
Yazıcı ve ark.	2008	4,5	Aydın
Yıldız ve ark.	2009	4,46	Mersin
Avcu ve ark.	2013-14	10,1	İzmir

Kaynak: 9,10,11,12,13

yönünden değerlendirilmek üzere, kan içermeyen CCDA ve kan içeren SSA (selektif Skirrow agar) besiyerlerine ekilmiştir. Bu çalışmada filtrasyon yönteminin kampilobakter izolasyonundaki duyarlılığını tespit amacı ile, aynı dışkı örnekleri 0,65 µm por çaplı membran filtrelerden süzöldükten sonra antibiyotik katkısız Columbia kanlı agar besiyerine ekilmiştir. Sonuç olarak örneklerden 48'inde (%11,5) en az bir besiyerinde *Campylobacter* türü mikroorganizmaların ürediği, izolatların %62'sinin SSA besiyerinde, %82'sinin CCDA besiyerinde, %95'inin membran filtrasyon yöntemi ile elde edildiğini bulmuşlardır. CCDA besiyeri ve membran filtrasyon yönteminin birlikte kullanımı ile izolasyon oranının %100'e ulaştığını belirtmişlerdir.

Enberg ve ark.'nın¹⁶ yaptıkları çalışmalarda, kampilobakter izolasyonunda yaygın olarak kullanılan üç farklı seçici besiyeri ile membran filtrasyon yönteminin duyarlılıklarını karşılaştırmışlardır. İshal yakınması olan 1376 hastaya ait dışkı örneğini, mCCDA besiyeri, CAT (Cephaloperazone, Amphotericin B, Teicoplanin) besiyeri ve kan içermeyen SSA besiyerlerine doğrudan inoküle ettikten sonra, membran filtrasyon yöntemi ile elde ettikleri dışkı süzöntülerini de kanlı besiyerine inoküle ederek değerlendiren grup, ekim yapılan örneklerin toplam olarak 144'ünde (%10,5) kampilobakter ürediğini bildirmişlerdir. MCCDA, CAT, SSA besiyerlerinde izolasyon oranlarını sırasıyla %95, %85 ve %83 olarak belirtmişlerdir.

Polat ve Köksal¹⁷, Adana ilinde yaptıkları bir çalışmada 434 ishali hastanın gaita örneklerini kampilobakter yönünden incelemişlerdir. mCCDA, CAT agar ve SSA besiyerlerini kullandıkları bu çalışmada %5,1 oranında *Campylobacter* izole etmişlerdir. Besiyerlerinde izolasyon oranlarını; mCCDA için %94,1, SSA için %76,5 duyarlılıkta bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda izolasyon şansını arttırmak ve hangi besiyerinde daha iyi üreme görüleceğini saptamak için iki farklı besiyeri kullandık. Nitekim izole edilen 9 izolatın 7'si (%77,8) kan bazlı Skirrow besiyerinde üredi. Bu yedi izolattan ikisi aynı zamanda kömür bazlı mCCDA besiyerinde de üredi. İki izolat (%22,2) ise sadece mCCDA besiyerinde üredi. Böylece mCCDA besiyerinde üreme görülen toplam izolat oranı %44,4 olarak bulundu. Sonuç olarak kan bazlı Skirrow besiyerindeki izolasyon oranının, kömür bazlı mCCDA besiyerindeki izolasyon oranına göre daha fazla olduğu görüldü. Eğer sadece Skirrow besiyeri kullanılsaydı yedi izolat, sadece mCCDA besiyeri kullanılsaydı dört izolat elde edilecekti. Bu da gösteriyor ki imkanlar dahilinde iki farklı besiyeri birlikte kullanılırsa izolasyon şansı daha da artacaktır.

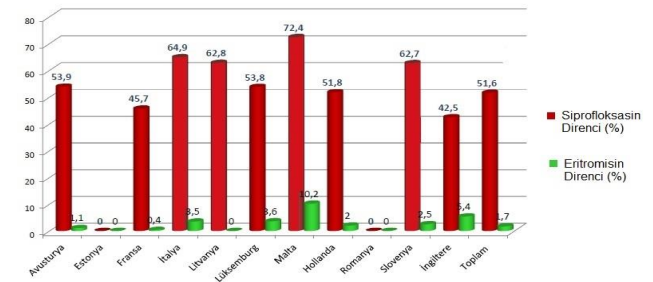
Kampilobakter gastroenteriti, genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olarak düşünülmesine rağmen, tedavi edilmeyen olgularda relaps görülebilir. Kampilobakter enteriti sonrasında bakteriyemi, hepatit, nefrit, peritonit ve miyokardit gibi barsak dışı enfeksiyonlar bildirilmiştir.¹⁸ Kronik hastalığı olanlar, immün sistemi baskılanmış kişiler, çok küçük ve çok yaşlı olan hastalar ile ishal süresi uzamış olan şiddetli vakalarda antibiyotik kullanılabilir.¹⁹ Kullanılacak antimikrobiyal ile direnç sorunu yaşanabileceğinden tedavi gerektiren olgulardan izole edilen *Campylobacter* türleri için mutlaka antibiyogram yapılmalıdır. *Campylobacter* türleri pek çok β-laktam grubu antimikrobiyale doğal dirençlidir. Bu nedenle toksisitesi az, etkinliği iyi, fekal florayı baskılamayan ve aynı zamanda da ucuz olan eritromisin enterit tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilmektedir.²⁰ Ayrıca genişletilmiş spektrumlu klaritromisin ve azitromisin gibi ilaçların da aynı etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Kampilobakter enteritinin

tedavisinde kullanılan azitromisin'in hem hastalık süresini hem de kampilobakterin dışkıya salınım süresini kısalttığı bildirilmiştir.²¹ Bazı Orta Asya ve Afrika ülkelerinden bildirilen yüksek direnç oranları dikkate alınmadığında insan izolatlarında eritromisin direnci %12,5'e kadar ulaşabilmektedir.²⁰ Bizim yaptığımız çalışmada dokuz kampilobakter izolatının ikisinde (%22,3) eritromisine direnç bulunmuştur.

Florokinolonların 1980'li yılların sonlarında yetişkinlerde akut gastroenterit tedavisinde kullanılabilceği bildirilmiştir.²³ Ancak aynı yıllarda bu antimikrobiyal ilaca karşı ilk defa *Campylobacter* türlerinde direnç geliştiği raporlanmıştır.²⁴ Daha sonraları direnç oranı hızla artmıştır.

Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu'nun 2010 yılında yayınladığı verilere göre bazı Avrupa birliği ülkelerinde *Campylobacter jejuni*'nin eritromisin ve siprofloksasine direnç oranları Çizelge 4'de verilmiştir.²⁵

Çizelge 4: Avrupa Birliği ülkeleri 2010 yılı *C. jejuni* direnç oranları



Ülkemizde ise bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda 1987'den itibaren kampilobakterlerde kinolon direncinin giderek arttığı ve son yıllarda %50'lere ulaştığı bildirilmiştir.^{26,27} Avcu ve ark.¹⁰ E test yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada siprofloksasin direncini %61,1 olarak bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada dokuz kampilobakter izolatının 7 (%77,7)'sinde siprofloksasine karşı direnç bulunmuştur.

Tetrasiklinler kampilobakter tedavisinde kullanılması önerilen bir diğer ilaç grubudur. Ülkemizde diğer antibiyotiklerde olduğu gibi tetrasikline karşı direnç oranlarını araştıran çok kısıtlı çalışmalar vardır. Hakanen ve ark.²⁶ yaptıkları çalışmada tetrasiklin direncini %46 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bulunan %44,4'lük tetrasiklin direnç oranı yurtdışında yapılan çalışmalardaki oranlarla uyumlu olarak bulunmuştur.

Yaptığımız bu çalışma sonucunda akut bakteriyel gastroenterit etkenleri arasında önemli bir yeri olan *Campylobacter* türlerinin mikrobiyoloji laboratuvarlarının rutin kültür protokolüne konulmasının yararlı olacağı düşünülmektedir. Besiyeri olarak; kan bazlı besiyerinin kömür bazlı besiyerine göre daha iyi üreme sağladığı görüldüğünden, öncelikle kan içerikli besiyerinin kullanılması önerilmektedir. İmkanlar dahilinde her iki besiyerinin birlikte kullanılması izolasyon şansını daha da arttıracaktır. Direnç oranlarının yüksek bulunması nedeniyle izole edilen bakterilere de mutlaka antibiyogram yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Haşcelik G. Campylobacter türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:1638-42.
2. Öngen B. Türkiye'de ishal etkenleri. *ANKEM Derg.* 2006;20(2):122-34.
3. Blaser MJ, Allos BM. Campylobacter jejuni and related species. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, Eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone; 2005:2548-2557.
4. Skirrow MB, Blaser MJ. Clinical aspects of Campylobacter infection. Nachamkin I, Blaser MJ, Eds. *Campylobacter*, (2nd ed.). Washington DC, ASM Press; 2000:69-88.
5. Crushell E, Harty S, Sharif F, Bourke B. Enteric Campylobacter: purging its secrets? *Pediatr Res.* 2004;55(1):3-12. doi:10.1203/01.PDR.0000099794.06260.71
6. Jerris RC, Fields PI, Nicholson MA. Fecal culture for Campylobacter and related organisms. Garcia LS, Isenberg HD (Eds). *Clinical Microbiology Procedures Handbook* (2nd ed.). Washington DC, ASM Press; 2010:3.8.2.1-3.8.2.16.
7. Fitzgerald C, Nachamkin I. Campylobacter and Arcobacter. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (Eds). *Manual of Clinical Microbiology* (10th ed.). Washington DC, ASM Press; 2011:885-899.
8. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of Campylobacter infection. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):687-720. doi:10.1128/CMR.00006-15
9. Avcu G, Bal ZS, Saz U, Aydemir Ş, Vardar F. Prevalence of bacterial agents in children with acute gastroenteritis in the pediatric emergency department of Ege University School of Medicine. *J Pediatr Inf.* 2016;10:49-53. doi:10.5152/ced.2016.2301
10. Kanan B, Akşit F. Akut gastroenteritli olgularda Campylobacter sıklığının araştırılması. *İnfek Derg.* 2003;17(1):11-14.
11. Öngen B, Nazik H, Kaya I. Rutin dışkı kültürlerinde üretilen Campylobacter türleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 5 yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *Ankem Derg.* 2007;21(1):37-41.
12. Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaoğlu AÖ. Akut olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırılması. *Ankem Derg.* 2009;23:59-65.
13. Yıldız Ç. *Mersin ilinde çocukluk çağı gastroenteritlerinde Campylobacter türlerinin görülme sıklığı* [Doktora tezi]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2011.
14. On SLW. Identification Methods for Campylobacters, Helicobacters and Related Organisms. *Clinical Microbiology Reviews.* 1996;9(3):405-422.
15. Piersimioni C, Bornigi AS, Curzi L, De Sio G. Comparison of two selective media and a membrane filter technique for isolation of Campylobacter species from diarrhoeal stools. *Eur J Clin Microbiol and Infect Dis.* 1995;14:539-542.
16. Engberg J, On SLW, Harrington CS, Gerner-Smidt P. Prevalence of Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter, and Sutterella spp. in Human Fecal Samples as Estimated by a Reevaluation of Isolation Methods for Campylobacters. *J Clin Microbiol.* 2000;38(1):286-291.
17. Polat E. *Akut ishallerde Campylobacter jejuni ve diğer etyolojik ajanların hızlı tanısında moleküler yöntemlerin değeri* [Uzmanlık tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2008.
18. Skirrow MB, Blaser MJ. Clinical aspects of Campylobacter infection. Nachamkin I, Blaser MJ, Eds. *Campylobacter* (2nd ed.). Washington DC, ASM Press; 2000:69-88.
19. Lindmark H, Harbom B, Thebo L, et al. Genetic characterization and antibiotic resistance of Campylobacter jejuni isolated from meats, water, and humans in Sweden. *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):700-706. doi:10.1128/JCM.42.2.700-706.2004
20. Taylor DE, Chang N. In vitro susceptibilities of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli to azithromycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(9):1917-1918.
21. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ. Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis.* 1995;21(2):536-541.
22. Gally A, Prouzet-Mauléon V, Kempf I, et al. Campylobacter antimicrobial drug resistance among humans, broiler chickens, and pigs, France. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(2):259-66. doi:10.3201/eid1302.060587
23. Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):541-6. doi:10.1001/archinte.1990.00390150047009
24. Endtz HP, Mouton RP, Van der Reyden T, Ruijs GJ, Biever M, Van Klingeren B. Fluoroquinolone resistance in Campylobacter spp isolated from human stools and poultry products. *Lancet.* 1990;335:787.
25. European Food Safety Authority; European Centre For Disease Prevention And Control. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal.* 2012;10(3):2598. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1203-SUR-ECDC-EFSA-report-antimicrobial-resistance.pdf>
26. Hakanen AJ, Lehtopolku M, Siitonen A, Huovinen P, Kotilainen P. Multidrug resistance in Campylobacter jejuni strains collected from Finnish patients during 1995-2000. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(6):1035-9. doi:10.1093/jac/dkg489
27. 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. doi:10.1093/jac/48.3.455