

EDİRNE'DE İSHAL ETKENLERİ ARASINDA *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN YERİNİN VE ANTİMİKROBİKLERE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION ON *CAMPYLOBACTER* SPECIES AS DIARRHEOGENIC AGENTS IN EDİRNE, TURKEY, AND THEIR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PATTERNS

Asiye ATEŞ-YILMAZ¹

H. Murat TUĞRUL²

¹ Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Çorlu

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Anahtar Sözcükler: *Campylobacter*, izolasyon, identifikasyon, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, insidans, gastro-enterit, *in vitro* antibiyotik duyarlılığı, agar dilüsyon testi

Keywords: *Campylobacter*, isolation, identification, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, incidence, gastroenteritis, *in vitro* antibiotic susceptibility, agar dilution test

Geliş: 13 Şubat 2004

Kabul: 18 Ağustos 2004

ÖZET

Edirne ve yöresinde ishal etkenlerini belirlemek amacı ile gastro-enterit nedeniyle rutin dışkı kültürü için klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen dışkı örneklerinde diğer patojenlerin yanında *Campylobacter* türlerinin sıklığı ve ayrılan bu kökenlerin farklı antibiyotiklere duyarlılıkları araştırıldı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi klinik ve polikliniklerinden 14 ay (01.08.2001-30.09.2002) süresince gönderilen 882 dışkı örneği çalışmaya alındı. Örnekler *Campylobacter* ayırımı için; "charcoal cefoperazon deoxycholate agar" (modifiye-CCDA) besiyerine ekildi ve mikro-aerofilik atmosferde 42° C'de 48 saat tutuldu. *Campylobacter* türleri Gram boyanma, faz-kontrast mikroskopunda tipik hareket, oksidaz ve katalaz özelliklerine, hippurati hidrolize etmelerine, nalidiksik asit ve sefalotin duyarlılıklarına, H₂S oluşturmalarına, % 3,5'luk NaCl'de üremelerine, indoksil asetat hidrolizasyonuna ve nitrat redüksiyonuna bakılarak tanımlandı. Toplam 882 örneğin 113 (% 13)'ünde gastro-intestinal patojenler saptandı. En sık rastlanan patojen *Salmonella* türleri idi (46 köken, dışkı kültürü pozitiflerin % 41'i, toplam dışkı örneklerinin % 5'i). Sırayla üretilen diğer etkenler; *Shigella* türleri (36 köken, kültür pozitiflerin % 32'si, toplam dışkı örneklerinin % 4'ü), *Campylobacter* türleri (31 köken, kültür pozitiflerin % 27'si, toplam dışkı örneklerinin % 4'ü. Kırk-altı *Salmonella* kökeninin 36 (% 78)'i *S. enteritidis*, 10 (% 22)'u *S. typhimurium* olarak belirlendi. Otuz-bir *Shigella* kökeninin 18 (%50)'i *S. flexneri*, 14 (% 39)'ü *S. sonnei*, dördü (% 11) *S. boydii* olarak saptandı. Otuz-bir *Campylobacter* kökeninin 25 (% 81)'i *C. jejuni*, altısı (% 19) *C. coli* olarak belirlendi. Agar dilüsyon yöntemi ile *C. jejuni* kökenlerinin tümü gentamisin ve tetrasikline duyarlı, trimetoprim-sulfametoksazole dirençli bulunurken, % 92' i eritromisin, azitromisin ve siprofloksazine, % 80'i ampisillin sulbaktama, % 68'i ampisiline duyarlı bulundu. *Campylobacter coli* kökenlerinin de tümü siprofloksasin, gentamisin ve tetrasikline duyarlı fakat trimetoprim-sulfametoksazole dirençli bulunurken % 83'ü ampisilin ve ampisilin-sulbaktama, % 67'i eritromisin ve azitromisine duyarlı bulundu. Çalışmanın verileri Edirne'de yaz döneminde *Campylobacter* türlerinin akut gasro-enteritlerde en yaygın etkenlerden biri olduğunu, yaş grupları arasında anlamlı fark olmadığını gösterdi. *Campylobacter* gastro-enteritlerinde makrolit grubu antibiyotiklerin ilk seçenek olarak kullanılabilir olduğu belirlendi.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the frequency of *Campylobacter* species in stool specimens that were sent to the microbiology laboratory for routine stool culture because of gastroenteritis. Totally 882 stool samples were taken from Trakya University Medical Faculty clinics and out-patients clinics in 14 months (01 August 2001-30 September 2002). For identification of *Campylobacter* species, the samples were inoculated onto charcoal cefaperazon deoxycholate agar (modified-CCDA) and incubated at 42° C for 48 hours in microaerophilic atmosphere. *Campylobacter* species were differentiated according to Gram

staining, typical motility in phase contrast microscope, oxidase and catalase reactions, and hippurate hydrolysis and nitrate reduction. In 113 (13 %) of 882 stool cultures, gastrointestinal pathogens were isolated. The most prevalent aetiological agent was *Salmonella* spp. (46 isolates, 41% of positive stool cultures, 5% of the total stool specimens), followed by *Shigella* spp. (36 isolates, 32% of positive stool cultures, 4% of the total stool specimens) and *Campylobacter* spp. (31 isolates, 27% of positive stool cultures, 4% of the total stool specimens). *Salmonella enteritidis* was isolated in 36 (78%) and *S. typhimurium* in 10 (22 %) of the 46 *Salmonella* isolates. *Shigella flexneri* was isolated in 18 (50 %), *S. sonnei* in 14 (39 %), *S. boydii* in 4 (11 %) of the 36 *Shigella* isolates. *Campylobacter jejuni* was isolated in 25 (81 %), *C. coli* in 6 (19 %) of the 31 *Campylobacter* isolates. Results of the antibiotic susceptibility tests of *C. jejuni* strains by agar dilution method revealed that they were all resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole but susceptible to gentamicin and tetracycline. Results of other antibiotics were as following: 92 % susceptible to erythromycin, azithromycin and ciprofloxacin; 80% sensitive to ampicillin-sulbactam, 68 % susceptible to ampicillin. *Campylobacter coli* strains were susceptible to ciprofloxacin, gentamicin and tetracycline but resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole; 83 % of them were susceptible to ampicillin and ampicillin-sulbactam and 67 % were susceptible to erythromycin and azithromycin. Data presented in this study indicate that *Campylobacter* species were one of the most common causes of acute gastroenteritis in Edirne and were generally isolated from stool samples in summer and no significant difference was found between age groups. Routine stool cultures should include *Campylobacter* isolation. Macrolide group antibiotics can be used as the first choice in the treatment of *Campylobacter* gastroenteritis.

GİRİŞ

Kampilobakteriyoz tüm dünyada yaygın olan bir zoonozdur. Etkenleri evcil hayvanlarda özellikle kümes hayvanlarının bağırsağında kommensal olarak bulunur (1). *Campylobacter* türleri insanda sistemik infeksiyon ve ishallerin önemli nedenlerindedir (1, 2). Son 20 yıldır yapılan araştırmalar, termofilik *Campylobacter*'lerin insan gastro-enteritlerinin önemli nedenlerinden biri olduğunu ortaya çıkarmıştır (2). Dünyada insidansı % 1-35 oranında bildirilen bu infeksiyon gelişmiş ülkelerde *Salmonella*, *Shigella* infeksiyonlarından daha fazla görülmektedir (2-4). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, *C. jejuni* ayırım oranı % 1.4-14.6 arasında değişmektedir (5, 6). *Campylobacter* türlerinin neden olduğu gastro-enteritlerin % 90'ından *C. jejuni*, % 5-10'undan da *C. coli* sorumlu bulunmuştur (1, 3). Tanı dışkıdan üretilmeleriyle konur. Yavaş üredikleri için ancak seçici yöntemler kullanılarak dışkı örneklerinden ayrılabilirler (1, 3). Akut gastro-enteritlerde dışkı örneklerinde, *Salmonella* ve *Shigella* bakterilerinin yanında *Campylobacter* türlerinin de incelenmesi gerektiği bildirilmektedir (7). *Campylobacter*'in kültürleri özel koşullar gerektirip, nispeten de pahalı oldukları için rutin olarak kültürünü yapmaya karar vermeden önce o yöredeki bakteri kaynaklı ishal etkenleri arasında *Campylobacter* türlerinin ne derece önemli olduğunun saptanması gerekir (8). Bu nedenle, bu çalışma Edirne ve yöresinde ishal etkenleri arasında *Campylobacter*'lerin sıklığını, yaş ve aylara göre dağılımını, çeşitli antibiyotiklere direnç durumunu saptamak amacıyla planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ağustos 2001-30 Eylül 2002 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde yatan veya ayaktan izlenen hastalardan kültür istemi ile steril toplama kaplarında gönderilen dışkı örnekleri çalışmaya alındı. Dışkı örnek-

leri ekim anına kadar Cary-Blair besiyerinde 4° C'de bekletildi ve toplu olarak ekildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik bulgu ve semptomları dosyalarından ve hasta kartlarından incelenerek kaydedildi. Dışkı örnekleri önce makroskopik olarak incelendi. Katı, yarı katı, sulu, kanlı, mukuslu olarak değerlendirildi. Daha sonra serum fizyolojik ve lugol solüsyonları kullanılarak hazırlanan preparatlar lökosit, eritrosit, protozoon trofozoidi ve kist şekilleri ile helmint yumurtaları ve larvaları yönünden incelendi. Her örnek, (modifiye-CCDA) besiyerine tek koloni düşecek tarzda ekildi. Ekim yapılan plaklar anaerobik kavanoza yerleştirilerek mikro-aerofilik ortam oluşturmak için bir paket "gas generating kit" (Gas-Tek Microaerophilic System, Remel 66215, ABD) konuldu, 42° C'lik etüvde 48 saat tutuldu ve 48 saat sonunda şüpheli koloniler incelendi. Gram boyamada martı kanadı görünümünde olan Gram-olumsuz bakterilerin faz-kontrast mikroskopunda hareketlerine, ayrıca oksidaz ve katalaz reaksiyonlarına bakıldı. Tipik koloni morfolojisine sahip, martı kanadı görünümünde, Gram-olumsuz, kendine has hareketi olan oksidaz ve katalaz olumlu olanlar *Campylobacter* türleri olarak değerlendirildi. Dışkı örneklerinde *Salmonella* ve *Shigella* ayırımı için standart yöntemler kullanıldı. *Campylobacter* türleri olarak ayrılan kökenler tür belirleme işlemleri ve antibiyotik duyarlılık deneyleri için -70°C'de % 5 gliserinli beyin kalp (brain heart) buyonda saklandı. Tür belirleme işlemleri için; hippurat hidrolizi, nalidiksik asit ve sefalotin duyarlılığı, üç şekerli demirli besiyerinde (TSI) H₂S oluşumu, % 3.5'lük NaCl'de üreme, indoksil asetat hidrolizi ve nitrat indirgeme deneylerinden yararlanıldı. Bu besiyerlerinde kontrol kökeni olarak *Campylobacter jejuni* ssp. *jejuni* ATCC 33291 kullanıldı.

Antibiyotik duyarlılık deneyleri agar dilüsyon yöntemi ile yapıldı (9). Antibiyotik içeren besiyerlerinin kontrolü için *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Escherichia coli*

ATCC 25922 kökenleri kullanıldı. Deneyde % 5 defibrine koyun kanı eklenmiş Mueller-Hinton agar kullanıldı. Her antibiyotik için 0.06 µg/ml'den 256 µg/ml'ye kadar toplam 13 ayrı antibiyotik dilüsyonu içeren besiyeri hazırlandı. Deney için kullanılan inokulum taze kültürden Mueller-Hinton buyonda bakterinin 0.5 Mc Farland bulanıklığında süspansiyonu yapıp steril U dipli mikropleylerde 1/10 sulandırılarak hazırlandı ve kırksekiz uçlu inokülatör ile antibiyotik içeren besiyerlerine her kökenin süspansiyonundan 1µl (10⁴ cfu/ml) ekildi (10-12). Ekim yapılan besiyerleri 37° C'de mikro-aerofilik ortamda 48 saat tutuldu. Çalışmada denenen antibiyotikler; ampisilin (AMP), ampisilin-sulbaktam (SAM), tetrasiklin (TE), eritromisin (E), azitromisin (AZT), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), siprofloksasin (CIP), gentamisin (GN) idi. Bu antibiyotikler çeşitli üretici firmalardan antibiyotik potensleri belirlenmiş olarak kuru toz halinde sağlanmıştı. Makroskopik üremenin gözlenmediği en düşük antibiyotik dilüsyonu, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak kaydedildi. Duyarlılık sınırları NCCLS'in önerilerine göre belirlendi (13, 14). İstatistik incelemelerde Khi kare testi ve gerektiğinde Fisher kesin Khi kare testi kullanıldı ve sonuçların değerlendirilmesinde Minitab wcp 1331.00197 programından yararlandı.

BULGULAR

Toplam 113 (% 13) örnekte bakteriyel etken üretildi. Sırasıyla üretilen bakteriyel etkenler: *Salmonella* türleri (46 köken, dışkı kültürü pozitiflerin % 41'i, toplam dışkı örneklerinin % 5'i), *Shigella* türleri (36 köken, kültür pozitiflerin % 32'si, toplam dışkı örneklerinin % 4'ü),

Campylobacter türleri (31 köken, kültür pozitiflerin % 27'si, toplam dışkı örneklerinin % 4'ü). 46 *Salmonella* izolatinın 36 (% 78)'i *S. enteritidis*, 10 (% 22)'u *S. typhimurium*, 31 *Shigella* kökeninin 18 (% 50)'i *S. flexneri*, 14 (% 39)'ü *S. sonnei*, dördü (% 11) *S. boydii*, 31 *Campylobacter* kökeninin 25 (% 81)'i *Campylobacter jejuni*, altısı (% 19) *Campylobacter coli* olarak belirlendi. Direkt mikroskopik incelemede 21 (% 2) *Giardia intestinalis* kist ve trofozoiti, beş (% 1) *Enterobius vermicularis*, üç (% 0.3) *Taenia saginata* saptandı.

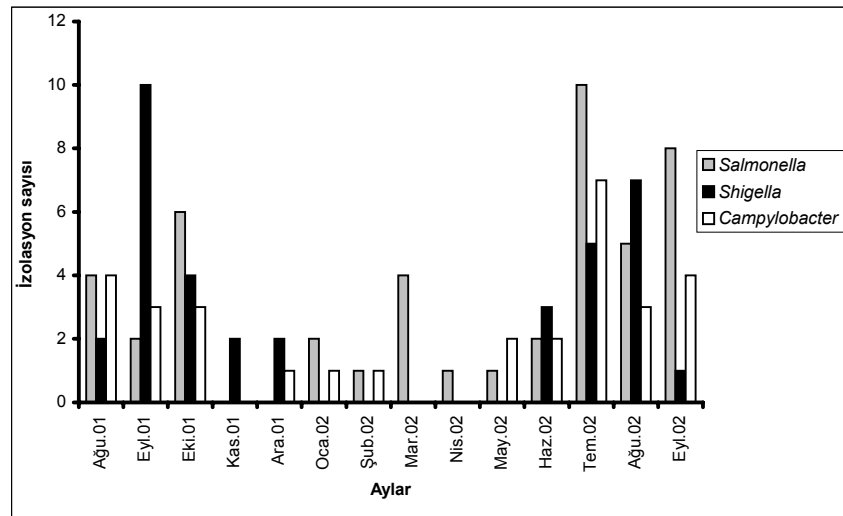
Campylobacter'ler Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında daha çok üretildi. Aylara göre *Campylobacter* üretilmesi yönünden Khi kare testine göre anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 1).

Campylobacter üreyen hastalarda yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılım farkı bulunamadı (Şekil 2).

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre *Campylobacter* üretilen hastaların dağılımı.

Yaş	İncelenen dışkı örneği sayısı	Üretilen bakteri sayısı (%)	Erkek sayısı (%) (n=31)	Kadın sayısı (%) (n=31)
0-10	193	10 (5)	5 (16)	5 (16)
11-16	138	3 (2)	2 (6)	1 (3)
17-30	353	10 (3)	6 (19)	4 (13)
>31	198	8 (4)	6 (19)	2 (6)
Toplam	882	31 (4)	19 (61)	12 (39)

Otuzbir olgunun hepsinde ishal ve karın ağrısı, 18'inde (% 58) ateş, 10'unda (% 32) kusma saptandı. *Campylobacter* üretilen 31 dışkı örneğinin 22'inde (% 71)



Şekil 1. Ayrılan etken bakterilerin aylara göre dağılımı

mukus, yedisinde (% 23) makroskopik kan gözlemlendi ve 23'ünde (% 74) dışkı mikroskopisinde lökosit görülürken sekizinde (% 26) lökosit görülmedi, 13 (% 42) örnekte aynı zamanda eritrosit de saptandı.

Agar dilüsyon yöntemiyle yapılan antimikrobiyal duyarlılık deneylerinde *C. jejuni*'nin kökenlerin tamamı SXT'e dirençli fakat GN ve TE'e duyarlı, 23/25 E'e, AZT ve CIP'e, 20/25'i SAM'a, 17/23'ü AMP'e duyarlı bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. *Campylobacter jejuni* kökenlerinin MİK ($\mu\text{g/ml}$) değerleri ve duyarlılık oranları

Anti-mikrobik	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Duyarlı (n=25)	Orta duyarlı (n=25)	Dirençli (n=25)
E	0.25 – 32	0.50	0.50	23	0	2
AZT	0.06 – 16	0.50	0.50	23	0	2
CIP	0.125 – 4	0.125	0.25	23	0	2
GN	0.25 – 1	0.50	0.50	25	0	0
TE	0.25 – 2	0.25	1	25	0	0
AMP	0.25 – 64	8	32	17	0	8
SAM	0.125 – 64	4	32	20	2	3
SXT	8 – 128	64	128	0	0	25

E: Eritromisin, AZT: Azitromisin, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, TE: Tetrasiklin, AMP: Ampisilin, SAM: Ampisilin-Sulbaktam, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

Campylobacter coli kökenlerinin tümü CIP, GN ve TE'e duyarlı fakat SXT'e dirençli, 5/6 AMP ve SAM'a, 4/6 E ve AZT'e duyarlı bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. *Campylobacter coli* MİK ($\mu\text{g/ml}$) değerleri ve duyarlılık oranları

Antimikrobik	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Duyarlı (n=6)	Orta duyarlı (n=6)	Dirençli (n=6)
E	0.50 – 64	0.50	8	4	0	2
AZT	0.125 – 16	0.50	4	4	1	1
CIP	0.125 – 1	0.25	0.25	6	0	0
GN	0.50 – 2	0.50	1	6	0	0
TE	0.125 – 4	0.50	1	6	0	0
AMP	0.125 – 32	2	4	5	0	1
SAM	0.125 – 32	2	2	5	0	1
SXT	16 – 256	64	128	0	0	6

E: Eritromisin, AZT: Azitromisin, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, TE: Tetrasiklin, AMP: Ampisilin, SAM: Ampisilin-Sulbaktam, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

TARTIŞMA

Kampilobakteriyoz çoğunlukla invazif ishal belirtileriyle seyretmektedir (1, 8). Bu araştırmada 31 olgunun hep-

sinde ishal ve karın ağrısı, % 58'inde ateş, % 32'inde kusma saptanmış ve dışkının makroskopik incelemesinde % 71'inde mukus, % 23'ünde kan ve mikroskopik incelemelerinde de % 74 oranında lökosit, % 42 oranında eritrosit görülmüştür. Yüzde 26 oranında *Campylobacter* üretilen ve lökosit saptanmayan dışkı örneğinin olması, dışkının mikroskobik incelemesinde lökosit olmasa da *Campylobacter* kültürü yapılması gerektiğini düşündürür.

Gelişmekte olan ülkelerde ishale bağlı morbidite ve mortalite oranları çok yüksektir (15). Hemen hemen tüm bakteriyoloji laboratuvarlarında dışkı örneklerinde *Salmonella* ve *Shigella* bakterileri araştırılmaktadır. Seçici kültür yöntemlerinin geliştirilmesiyle pek çok ülkede *C. jejuni* ishale en önemli etkenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (16). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ve diğer gelişmiş ülkelerde *C. jejuni*'nin *Salmonella* ve *Shigella*'dan daha sık saptandığı bildirilmektedir (1, 8). İngiltere'de bildirilen *Campylobacter* infeksiyonu sayısı, *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonlarının toplamından daha fazladır (1). Blaser ve ark. (8) tarafından ABD'inde yapılan çok merkezli bir çalışmada, *Campylobacter*'lerin %1.2-9.3 (ortalama %4.6) oranında dışkı örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada *Campylobacter* üretilme oranı, *Shigella* ve *Salmonella* üretilme oranının toplamından fazla bulunmuştur. Feierl ve ark. (17). Avusturya'da 1988 yılında % 1.9 ve 1991 yılında % 3.58 oranında *Campylobacter* ürettiklerini bildirmişlerdir. *Campylobacter* gastro-enteriti dünyanın her bölgesinde görülebilmektedir. Çocukluk yaş grubu ishallerinde Peru'da %18.2 (18), Brezilya'da %9.9 (19), Tayland'da %15 (20) oranında *C. jejuni* ve *C. coli*'nin etken oldukları bildirilmiştir.

Türkiye'de de fekal-oral yolla bulaşan infeksiyon hastalıkları ve infeksiyöz ishaller önemini korumaktadır.

Özkan ve Günhan (21), İzmir'de 191 olguda % 2.01, Aşçı ve ark. (6) 1466 dışkı örneğinden % 14.67, Akgün ve ark. (5) Eskişehir'de 500 olguda % 1.4 oranında *C. jejuni* saptadıklarını; Gültekin ve ark. (22) Sivas yöresinde 231 olguda % 4.7, Aktaş ve Tuncel (23) Erzurum'da 125 olguda % 8.8, Öztürk ve ark. (24) İstanbul'da 1890 olguda % 6.6, Yıldırım ve Fazlı (25) Kayseri'de 2127 dışkı örneğinde % 2.7, Özen ve ark. (26) Denizli'de 412 olguda % 1.5 oranında *Campylobacter* belirlediklerini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada *Campylobacter* türleri % 4 oranında üretilmiştir. Bu oran Türkiye'deki diğer çalışmaların oranlarına benzemektedir. Çalışmada bakteriyel etken tanımlanma oranı %13 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan ben-

zer çalışmalarda bu oran %8.8 ile %34.68 arasında değişmektedir (5, 6, 23-25). Çalışmanın bulgularına göre Trakya yöresindeki bakteriyel ishal etkenleri arasında ilk sırada *Salmonella*'lar (% 5), ikinci sırada *Shigella*'lar (% 4) ve *Campylobacter*'ler (% 4) yer almaktadır. *Campylobacter*'ler içinde en sık ishal nedeni olan *C. jejuni*, ikinci sıklıkta neden olan *C. coli*'dir (2, 3, 25, 26). Çalışmada 31 *Campylobacter*'in 25'i *C. jejuni* ve altısı *C. coli* olarak tanımlanmıştır. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumludur.

Campylobacter gastro-enteriti sıcak ve nemli aylarda daha yaygındır (8). *Campylobacter* infeksiyonları Mayıs ayında başlayan, Temmuzda zirveye ulaşan ve sürekli azalarak Aralık'ta en alt düzeye inen tutarlı bir grafik göstermektedir (21, 27). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalardaki bulgular da bu yöndedir (24, 25). Çalışmamızda da 31 *Campylobacter* kökeninden 28'i (% 90) yaz (Mayıs-Ekim) ve üçü (% 10) kış aylarında üretilmiştir (Şekil 1).

Campylobacter infeksiyonları gelişmiş ülkelerde bütün yaş gruplarında sık görülmekle birlikte beş yaşından küçük çocuklarda ve genç erişkinlerde en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, yaşamın erken döneminde bakteriyel ile teması bağılı olarak bağırsıklık geliştiği için erişkin dönemde infeksiyon daha az görülmektedir (1, 2, 28). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ayırım oranının 0-6 yaş grubundaki çocuklarda en fazla olduğu gözlenmiştir (21, 23-26). Çalışmada yaş grupları arasında Khi kare testine göre anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 2). Bu bulgu, gelişmiş ülkelerdeki sonuçlarla uyumludur.

Campylobacter infeksiyonları her iki cinsiyeti eşit olarak tutmaktadır (18). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da cinsiyetler arasında fark olmadığı bildirilmiştir (21, 29). Çalışmada da *Campylobacter* ayırımı yönünden cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Akut bakteriyel ishallerin sağaltımında antibiyotikler empirik olarak kullanılmaktadır. Bu durum ileride dirençli bakteri sayısını arttıracaktır. Bu nedenle antimikrobik duyarlılık deneylerinin sonuçları önem taşımaktadır. Deney sonuçları $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ve aralıkları Tablo 2 ve 3'te gösterilmektedir.

Ciddi toksisitesinin olmaması ve etkinliği nedeniyle E ilk seçilecek ilaçtır (14). Çeşitli çalışmalarda %1-18 oranında E direnci bildirilmiştir (10, 30, 31). Türkiye'de Akan ve ark. (32) E direncini % 0.8, Öztürk ve ark. (24) % 5.2 olarak bildirmişlerdir. Çoğu çalışmada makrolit direncinin *C. coli* kökenlerinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10, 14, 31). Çalışmada *C. jejuni* kökenlerinde E direnci

2/25, *C. coli* kökenlerinde de 2/6 kökende saptandı. Genellikle E'e dirençli olan mikro-organizmalarda diğer makrolitlere karşı da çapraz direnç gösterilmiştir (14). Çalışmada da E'e dirençli bulunan iki *C. jejuni* kökeninin AZT'e de dirençli olduğu, E'e dirençli bulunan iki *C. coli* kökeninden birinin ise AZT'e orta duyarlı olduğu bulunmuştur.

Kinolon grubu antibiyotikler son yıllarda akut bakteriyel ishallerin sağaltımında kullanılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda 1987'den itibaren *Campylobacter*'lerde kinolon direncinin giderek arttığı gösterilmiş ve son yıllarda % 50 oranında bulunduğu bildirilmiştir (10,17,33-35). Türkiye'de CIP direnci %0-7.8 arasında bulunmuştur (24, 26, 36). Çalışmada *C. jejuni* kökenlerinde % 8 CIP direnci saptanırken, *C. coli* kökenlerinde CIP'e direnç saptanmamıştır. Tetrasiklin direncinin % 0-43 arasında değiştiği bildirilmektedir (31, 37, 38). Çalışmamızda bütün *C. jejuni* ve *C. coli* kökenlerinin TE'e duyarlı olduğu bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda *Campylobacter*'ler GN'e duyarlı bulunmuştur (26, 30, 31, 37). Bu çalışmanın sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir.

Toplam 31 *Campylobacter* kökeninden E'e ve AZT'e 27(% 87)'si, CIP'e 29 (% 94)'si, GN ve TE'ye tamamı, AMP'e ye 22(% 71)'i, SAM'a 25 (% 81)'i duyarlı iken SXT'ye tamamı dirençli bulunmuştur.

Ampisilin direncinin % 20-69 arasında olduğu, beta-laktam antibiyotiklere beta-laktam inhibitörlerin eklenmesinin *Campylobacter*'lere duyarlılığı fazla değiştirmediği bildirilmiştir (30, 37). Bu çalışmada da *C. jejuni* kökenlerinde AMP direnci 8/25, SAM direnci 3/25, *C. coli* kökenlerinde ise AMP ve SAM direnci 1/6 olarak bulunmuştur.

Trimetoprim-sulfametoksazol akut gastro-enteritlerde empirik olarak kullanılma eğilimi vardır. Oysa SXT'un *Campylobacter* türlerine etkili olmadığı ve direncin % 79-90.8 oranında olabildiği bildirilmiştir (37). Çalışmada da tüm *Campylobacter* kökenleri SXT'e dirençli bulunmuştur ki bu durum, bu bakterilerde kromozomal dihidrofolat redüktaz enzimi bulunmasından dolayı trimetoprime doğal direnç olmasından ileri gelebilir.

Çalışmada en fazla direnç SXT'e (31/31, % 100) karşı gözlenmiştir. Bunu AMP (9/31, % 29), SAM (4/31, % 13), E (4/31, % 13), AZT (3/31, % 10) ve CIP (2/31, % 6) izlemiştir. Gentamisin ve TE'e karşı direnç bulunmamıştır. Sonuçlar, diğer çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

$MİK$ değerleri gözönünde bulundurulduğunda *Campylobacter* gastro-enteriti sağaltımında önerilen antibiyotiklerden

CIP'inin *in vitro* etkinliğinin çok yüksek olduğu (*C. jejuni* MİK₅₀:0.125, MİK₉₀:0.250; *C. coli* MİK₅₀ ve MİK₉₀:0.250), buna karşı E'nin daha az etkinlik gösterdiği (*C. jejuni* MİK₅₀ ve MİK₉₀:0.500; *C. coli* MİK₅₀:0.500, MİK₉₀:8) belirlendi.

Edirne'de özellikle yaz döneminde bakteri kaynaklı ishallerde *Campylobacter*'lerin önemli bir yerinin olduğu, rutin kültür işlemlerinde *Campylobacter* kültürlerinin de yapılması gerektiği, *Campylobacter* ishallerinin hemen hemen tamamından *C. jejuni* ve *C. coli*'nin sorumlu

olduğu ve bu iki türün sağaltımı arasında önemli bir farklılık olmadığı için sağaltımda tür ayırımının önemli olmadığı, kinolonlara direncin daha hızlı arttığına bildirilmiş (34, 35) olması nedeniyle, CIP'nin *in vitro* etkinliğinin daha yüksek bulunmasına rağmen makrolit türü antibiyotiklerin sağaltımda ilk seçenek olmaları gerektiği sonucuna varıldı. Sağaltımın hasta koşullarına göre değişiklik gösterebileceği de unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blaser MJ. *Campylobacter jejuni* and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2276-83.
2. Söyletir G, Topçu AW. Akut bakteriyel ishaller. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları*'nda. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 605-18.
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1997: 244-73.
4. Bilgehan H. *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Campylobacter* ve infeksiyonları. Töreci K, ed. *Ülkemizde Yeterince İncelenmeyen Enterik Patojenler*'de. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1989: 47-68.
5. Akgün Y, Üstünel ME, Bolatlı T. Eskişehir Bölgesi'nde *Campylobacter jejuni*'nin gastroenterit etyolojisindeki yeri. *İnfek Derg* 1989; 3: 365-73.
6. Aşçı Z, Yılmaz M, Ay S. Gastroenteritli olgularda *Campylobacter jejuni* araştırması [Özet]. XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-11 Eylül 1992, Bursa) Kongre Kitabı'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1992: 96.
7. Blaser MJ, Reller LB. *Campylobacter* enteritis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1444.
8. Blaser MJ, Wells JG, Feldman RA, Pollard RA, Allen JR. *Campylobacter* enteritis in the United States. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1983; 98: 360-5.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically*. 4th ed. Informational Supplement. NCCLS Document M7-A4. Villanova, PA: NCCLS, 1997.
10. Sánchez R, Fernández-Baca V, Diaz MD, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Bozua E. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1879-82.
11. Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, Turgeon F. Susceptibilities of β -lactamase positive and negative strains of to β -lactam agents. *Antimicrob Agent Chemother* 1993; 37: 1174- 6.
12. Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, Lariviere LA. Role of the β -lactamase of *Campylobacter jejuni* in resistance to β -lactam agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 813-8.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 9th ed. Informational Supplement. NCCLS Document M100-S9. Villanova, PA: NCCLS, 1999.
14. Taylor DE, Chang N. *In vitro* susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to azithromycin and erythromycin. *Antimicrob Agent Chemother* 1991; 35: 1917-8.
15. Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, Jiang ZD, Kaplan MA, Dupont HL. Etiology of outpatient pediatric nondysentric diarrhea: a multicenter study in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 94-7.
16. Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, eds. *Campylobacter jejuni - Current Status and Future Trends*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992: 9-19.
17. Feierl G, Pschaid A, Sixl B, Marth E. Increase of ciprofloxacin resistance in *Campylobacter* species in Styria, Austria. *Zentralbl Bakteriol* 1994; 281: 471-4.
18. Murga H, Huicho L, Guevara G. Acute diarrhoea and *Campylobacter* in Peruvian children: a clinical and epidemiologic approach. *J Trop Pediatr* 1993; 39: 338-41.
19. Regua Mangia AH, Duarte AN, Duarte R, Silva LA, Bravo VLR, Leal MC. Aetiology of acute diarrhoea in hospitalized children in Rio de Janeiro City, Brazil. *J Trop Pediatr* 1993; 39: 365-7.
20. Taylor DN, Kiehlauch JA, Tee W, Pitarangsi C, Echeverria P. Isolation of Group 2 aerotolerant *Campylobacter* species from Thai children with diarrhea. *J Infect Dis* 1991; 163: 1062-7.

21. **Özkan F, Günhan C.** Gastro-enteritlerin *Campylobacter* türleri yönünden incelenmesi. *İnfek Derg* **1994**; 8: 127-30.
22. **Gültekin A, Gökalp A, Bakıcı MZ, Oğuz A, Sağnak G.** Sivas yöresinde ishal etkenleri. *İnfek Derg* **1987**; 1: 239-46.
23. **Aktaş O, Tuncel E.** Diyareli hastalarda *Campylobacter jejuni* yönünden bir araştırma. *Mikrobiyol Bül* **1987**; 21: 79-85.
24. **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: 42-5.
25. **Yıldırım MS, Fazlı SA.** Kayseri ve yöresinde bakteriyolojik kültür için gönderilen dışkı örneklerinde *Campylobacter*'lerin izolasyonu ve identifikasyonu. *İnfek Derg* **1998**; 12: 317-22.
26. **Özen N, Kaleli İ, Şengül M, Akşit F.** Akut gastroenteritli olgularda *Campylobacter* sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* **1999**; 33: 89-98.
27. **Skirrow MB.** Foodborne illness: *Campylobacter*. *Lancet* **1990**; 336: 921-3.
28. **Ketley JM.** Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. *Microbiology* **1997**; 143: 5-21.
29. **Altındış M, Kenar B.** Akut gastroenteritli olgularda *Campylobacter* araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2002**; 32: 43-7.
30. **Reina J, Ros MJ, Serra A.** Susceptibilities to 10 antimicrobial agents of 1220 *Campylobacter* strains isolated from 1987 to 1993 from feces of pediatric patients. *Antimicrob Agent Chemother* **1994**; 35: 2917-20.
31. **Li CC, Chiu CH, Wu JL, Huang YC, Lin TY.** Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and coli by using E-test in Taiwan. *Scand J Infect Dis* **1998**; 30: 39-42.
32. **Akan ÖA, Hasçelik G, Akyön Y, Yurdakök K.** *Campylobacter* türlerinin çeşitli antibiyotiklere *in vitro* duyarlılığı. *Mikrobiyol Bül* **1994**; 28: 122-6.
33. **Endtz HP, Mouton RP, Reyden TV, Ruijs GJ, Biever M, Klingeren BV.** Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter spp.* isolated from human stools and poultry products. *Lancet* **1990**; 335: 787.
34. **Navarro F, Miro E, Fuentes I, Mirelir B.** *Campylobacter* species: Identification and resistance to quinolones [Letter]. *Clin Infect Dis* **1993**; 17: 815-6.
35. **Rautelin H, Renkonen O-V, Kosunen TU.** Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in subjects from Finland. *Antimicrob Agents Chemother* **1991**; 35: 2065-9.
36. **Gür D, Hasçelik G, Akyön Y, Akalın HE, Diker S.** *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*'nin quinolone grubu antibiyotiklere *in vitro* duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* **1989**; 23: 185-9.
37. **Pigrau C, Bartolome R, Almirante B, Planes AM, Gavaldà J, Pahissa A.** Bacteremia due to *Campylobacter* species: clinical findings and antimicrobial susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 1414-20.
38. **Taylor DE, Courvalin P.** Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* **1988**; 32: 1107-12.

İLETİŞİM

Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
22030 EDİRNE
e-posta: mtugrul@trakya.edu.tr