

CAMPYLOBACTER FETUS SPP. FETUS'A BAĞLI BAKTERİYEMİ OLGUSU VE LABORATUVAR TANIDA GRAM BOYAMANIN ÖNEMİ

A Case of Bacteremia Due to *Campylobacter fetus subsp. fetus* and Importance of Gram Stain at Laboratory Diagnosis

Müşerref TATMAN OTKUN¹, Gülten AYDIN TUTAK², Emrah GÜLŞEN³, Zeren ÖZGEN³

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ÇANAKKALE

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

Geliş Tarihi: 27.02.2009
Kabul Tarihi: 15.04.2009

İletişim

Müşerref TATMAN OTKUN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
AD.
Terzioğlu Yerleşkesi- ÇANAKKALE

Tel: 0286-2180018 / 2209

0535 355 16 56

Faks: 0286-2183738

E-posta : otkun2000@yahoo.com

ÖZET

Campylobacter fetus subsp. fetus immün sistemin zayıf olduğu kişilerde öncelikle bakteriyemi ve bağırsak dışı enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bakteriyemi; septik abortus, septik artrit, apse, menenjit, endokardit, mikotik anevrizma, tromboflebit, peritonit ve salpenjit gibi sistemik komplikasyonlara neden olabilir. Bu çalışmada, 92 yaşındaki kronik pyelonefrite sekonder kronik böbrek hastalığı olan bir erkek hastada muhtemelen gastroenterit ile başlayıp bakteriyemi ile seyreden bir *C. fetus subsp. fetus* enfeksiyonu olgusu ve laboratuvar tanıda kan kültürlerinde Gram boyamanın önemi bildirilmiştir. Kan kültüründen izole edilen *C. fetus subsp. fetus*'un E-Test ile antibiyotik duyarlılık testi yapılmış; piperasilin ile piperasilin/tazobaktama dirençli, ampisilin, sefepim, imipenem, meropenem, klaritromisin, levofloksasin, azitromisin, klindamisin, eritromisin, gentamisin ve siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Hastanın tedavisinde 2x200 mg siprofloksasilin kullanılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Campylobacter fetus spp. fetus*, bakteriyemi, Gram boyama

ABSTRACT

Campylobacter fetus subsp. fetus is related with bacteriemia and extraintestinal system infections at immunodeficient patients. Bacteriemia may cause systemic complications like septic abortus, septic arthritis, abscess, meningitis, endocarditis, micotic aneurysm, thrombophlebitis, peritonitis and salphengitis. In this case report, a 92 years old male patient with secondary chronic renal failure due to chronic pyelonephritis developed bacteriemia possibly after a gastrointestinal infection caused by *Campylobacter fetus subsp. fetus* and importance of Gram stain at laboratory diagnosis by blood cultures were discussed. Antibacterial susceptibility of *Campylobacter fetus subsp. fetus* isolated from blood culture was determined using E-Test and was found resistant to piperacillin and piperacillin/tazobactam and sensitive to ampicilline, cephepime, imipenem, meropenem, klaritromicin, levofloxacin, azithromycine, erythromycin, gentamicin and ciprofloxacin. 2x200 mg of ciprofloxacin was used for the treatment of the patient.

Key Words: *Campylobacter fetus spp. fetus*, bacteremia, Gram stain

GİRİŞ

Campylobacter fetus spp. *fetus* temelde immün sistemin zayıf olduğu; yenidoğanlar, yanı sıra AIDS, malignite, diyabet ve alkolizm gibi durumlarda bakteriyemiye neden olabilen *Campylobacteraceae* türüdür. İnsanlarda nadiren rastlanan kampilobakterlerin rezervuarları kedi ve koyunlardır. *C. fetus* subsp. *fetus*; septik abortus, septik artrit, apse, menenjit, endokardit, mikotik anevrizma, tromboflebit, peritonit ve salpenjit gibi sistemik komplikasyonlara neden olabilir. *C. fetus* subsp. *fetus* sadece gastroenterit ile kendisini gösterebilirse de bakteriyemiye özel üreme ortamlarına ihtiyaç duyduğu için rutin gaita kültürlerinde görülme sıklığı tahmin edilenin altında kalmaktadır (1). Sağlıklı bireylerde de nadiren bakteriyemi oluşturduğu bildirilmektedir (2). Burada kronik böbrek hastalığı ve benign prostat hiperplazisi olan 92 yaşındaki bir erkekte muhtemelen gastroenterit ile başlayan bakteriyemi ile seyreden bir *C. fetus* subsp. *fetus* enfeksiyonu olgusu ve laboratuvar tanıma kan kültürlerinin Gram boyamasının önemi bildirilmiştir.

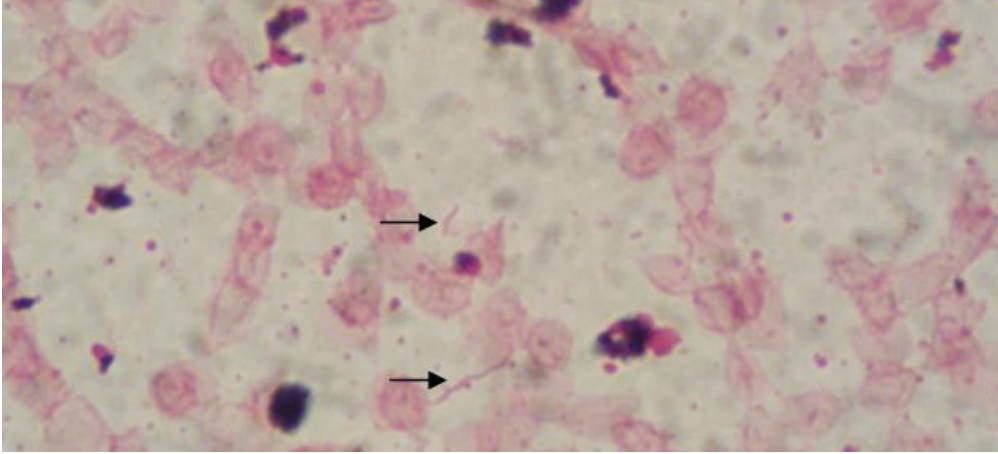
OLGU

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve kronik pyelonefrite sekonder kronik böbrek hastalığı olan 92 yaşındaki erkek olgu; halsizlik, iştahsızlık, bulantı şikayetleri ile Edirne İli'nin bir ilçesindeki hastaneden Trakya Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne sevk edilmiştir. Öyküsünden 15-20 gün önce 1-2 gün süren ishal atağı geçirdiği, bir hafta önce de ilçe hastanesine tekrar ateş, halsizlik, iştahsızlık şikayetleri ile başvurduğu, ancak şikayetlerinin artarak devam etmesi, ağızdan beslenmesinin bozulması, üre ve kreatinin değerlerinde yükselme olması nedeni ile Trakya Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne yönlendirildiği öğrenilmiştir.

Hastanın özgeçmişinde diyabetes mellitus, tüberküloz, nefrolitiazis, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık öyküsü ve sigara, alkol ve kronik analjezik kullanımı yoktu. BPH'ye bağlı noktüri öyküsü vardı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, oryante ve koopere idi. Vücut ağırlığı: 56 kg, kan basıncı: 120/80 mmHg, nabız: 80/dk, solunum sayısı: 15/dk, ateş: 36°C olarak saptandı. Konjunktiva soluk, kalp-damar ve solunum sistemleri, batın, ekstremiteler ve nöromuskuler sistem muayenesi doğaldı. Laboratuvar testlerinde hemoglobin: 12.4 gr/dl, hematokrit: %36.6, MCV: 92.9 fl, lökosit: 13.000/mm³, nötrofil: 11.100/mm³, trombosit: 103.000/mm³, sedimantasyon hızı: 32 mm/saat, CRP: 6.7 mg/dl, retikülosit: %1.46, pıhtılaşma zamanı: 16.9 sn, pıhtılaşma aktivitesi: %65, INR: 1.36, aPTT: 28 sn, AKŞ:

125mg/dl, üre: 239 mg/dl, kreatinin: 5.51 mg/dl, Na: 139 mEq/L, K: 4.4 mEq/L, Ca: 9.42 mg/dl, P: 5 mg/dl, ALP: 134 U/L, AST: 17 U/L, ALT: 12 U/L, LDH: 239 U/L, GGT: 193 U/L, total/direkt bilirubin: 0.6/0.3 mg/dl, serum Fe: 41 mikgr/dl, total demir bağlama kapasitesi: 243 mikgr/dl, ferritin: 593ng/ml, transferrin saturasyonu: %16, kanda protein: 5.8gr/dl, albümin: 2.6gr/dl idi. Tam idrar tahlilinde protein:+1, her iki- üç sahada bir lökosit, yer yer lökosit kümeleri görülmüştü. Kreatinin klirensi: 16.9 ml/dk, idrarda total protein: 508 mg/gün, renal USG'de sağda Grade I-II, solda Grade I ektazi tespit edilmişti. Hastanın kronik böbrek hastalığının Evre-IV ile uyumlu olduğu saptandı. BPH öyküsü de olan hastada glob vezikale tespit edilmesi üzerine üroloji konsültasyonu istendi. Yaşı nedeniyle operasyon düşünülmeyen hastaya son dalı takip önerildi. Ara ara ateşlenmeleri olan hastadan bir aylık dönemde alınan beş idrar kültüründe anlamlı üreme olmadı. BacT-ALERT (bioMerieux/Fransa) kan kültürü şişelerine alınan kan kültürünün ilkinde üreme olmadı. Yaklaşık iki hafta sonra alınan ikinci kan kültürü şişelerinden birisinde 6. gün üreme sinyali alındı. Gram boyamada martı kanadı şeklinde spiral gram negatif bakteriler görülerek (Şekil 1), kampilobakter bakteriyemisi olabileceği düşünüldü. Şişeden alınan örnekler, %5 koyun kanlı agara, çukolatamsı agara ve Campy agara (bioMerieux/Fransa) ekim yapılarak, pasajlar aerop ortam yanı sıra Campygen kiti (bioMerieux/Fransa) kullanılarak mikroaerofilik ortamda, 37°C'de inkübe edildi. Aerop ortamdaki petrilere üreme gözlenmez iken mikroaerofilik ortamda 37°C'de 48 saat sonunda üreyen kolonilerin Gram boyamasında yine spiral gram negatif bakteriler görüldü ve kampilobakter tanımlanması için ileri testler yapıldı. Katalaz (+), oksidaz (+), hareket (+), 25°C de üreme (+) bulunmuştu. Bakteri Api Campy bioMerieux /Fransa kiti ile *Campylobacter fetus* spp. *fetus* olarak tanımlandı ve *Campylobacter fetus* ssp. *venerealis*'den %1 glisinde üremesi ile ayırt edildi. Ayrıca %1,5 NaCl'de üreme saptanmadı ve sefalotine duyarlı olarak değerlendirildi. Tekrarlayan kan kültürlerinde üreme olmadı.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda E-Test yöntemi (AB BIODISK, Solna, İsveç) ile, %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agarda antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı. Denenen antibiyotiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerleri (µg/ml) şu şekilde bulundu: ampicilin (0,38), piperasilin (256), piperasilin/tazobaktam (256), sefepim (0,25), imipenem (0,023), meropenem (0,023), klaritromisin (0,75), levofloksasin (0,19), azitromisin (0,125), klindamisin (0,125), eritromisin (0,38), gentamisin (0,50) ve siprofloksasin



Şekil 1: Kan kültür şişesinde üreyen martı kanadı şeklinde gram negatif bakteriler

(0,19). Piperasilin ve piperasilin/tazobaktam dışındaki antibiyotik MİK değerleri 1 µg/ml altında bulunduğundan hepsine duyarlı kabul edildi.

Hastaya 2x200 mg siprofloksasilin başlandı ve tedavi 14 gün sürdürüldü. Hastanın genel durumunun iyileşmesi, 14 günlük tedavi süresince ateşli dönemlerinin tekrarlamaması üzerine altta yatan diğer hastalıklarının tedavisi ve diyeti düzenlenen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Campylobacter jejuni ve *Campylobacter coli* dışındaki kampilobakter türleri de kendileri için uygun ortamlar kullanılmasına bağlı olarak artan sıklıkta izole edilmektedirler. *C. fetus* spp. *fetus* altta yatan hastalığı olanlarda öncelikle bakteriyemi ve bağırsak dışı enfeksiyonlarla ilişkilidir (1,3). *C. fetus* subsp. *fetus* bakteriyemisi derhal başlanan uygun antibiyotiğe rağmen sıklıkla tekrarlayan ve komplikasyonlarla seyreden ciddi bir enfeksiyondur (2). Bakteriyeminin özellikle yaşlılarda en yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (4). *C. fetus* subsp. *fetus* gastroenterit oluşturabilmesine karşın, diğer enterit etkeni kampilobakter türlerinin izolasyonunda kullanılan 42 °C'de iyi üreyememektedir. Kampilobakter enteriti sonrasında bakteriyemi, hepatit, prostatit, üriner sistem enfeksiyonu gibi bağırsak dışı enfeksiyonlar, menenjit, septik artrit, apse benzeri fokal enfeksiyonlar gibi komplikasyonlar veya enfeksiyondan günler, haftalar sonra reaktif artrit gelişebilmektedir (1, 5). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış enfeksiyon riski vardır. Çünkü bu hastalarda enfeksiyon etkenlerine karşı oluşan hücresel-aracılı immun yanıtta lökosit kemo-

taksisinin değişik nedenlerle bozulduğu gösterilmiştir (6).

Hastamızda iki hafta önce geçirilen ishal etkeninin büyük bir olasılıkla *C. fetus* subsp. *fetus* olduğu ve bakterinin aralıklı olarak kana karışarak ateşlenmelere neden olduğu düşünülmektedir. Hastada gelişen glob vezikal de muhtemelen bakteremi sırasında prostatit gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Ancak idrar kültürü sadece aerob ortamda yapılmış olduğu için etkenin o dönemdeki kültürlerde üretilmesi mümkün olamamıştır.

Kandan ve diğer steril vücut bölgelerinden izole edilen kampilobakter kökenlerine identifikasyon ve duyarlılık testleri yapılması önerilmektedir (1). Fenotipik testler ve Api yöntemi ile identifiye ettiğimiz bakteriye standart olarak önerilen agar dilüsyon yöntemi ile kıyaslanabileceği bildirilen (1) E-Test yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. Kampilobakter türleri için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından onaylanan kalite kontrol aralıkları bulunmasına karşın hasta izolatlarında uygulanacak sınır değerleri bulunmamaktadır (7). Ancak piperasilin ve piperasilin/tazobaktam için çok yüksek bir MİK değeri elde edildiğinden dirençli, diğer test edilen antibiyotikler için çok düşük MİK değerleri bulunduğundan hepsi duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Luber ve arkadaşları (8) *C. jejuni* ve *C. coli* izolatları ile yaptıkları çalışmada siprofloksasilin, eritromisin ve gentamisin için sırayla ≥ 4 , ≥ 8 ve ≥ 16 µg/ml değerlerini dirençlilik için sınır olarak önermişlerdir. Tremblay ve arkadaşlarının (9) 111 *C. fetus* subsp. *fetus* izolatu ile yaptıkları çalışmada da ampisilin, gentamisin, meropenem ve imipenem tüm izolatlar duyarlı bildirilmiştir. Bu araştırmacıların sınır olarak aldıkları MİK değerleri bulduğumuz değerlerin üstündedir. Aynı

araştırmacılar, suşlarının %95'ini siprofloksasine duyarlı bulmuş ve MIK_{90} değerlerini "bir" olarak bulmuşlardır. Ayrıca eritromisin için dirençli izolat belirlenmemesine karşın %71 oranında orta duyarlılık saptanması nedeniyle bu bakteri ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde tercih edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Trakya Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne yattıktan sonra hastanın ara ara ateşinin devam etmesi ve idrara çıkma sorunu nedeniyle sonda takılmış olmasına bağlı olarak hastane enfeksiyonu gelişmiş olabileceği düşünülmüş ve kültür için örnekler alındıktan sonra profilaktik olarak piperasilin/tazobaktam başlanmıştır. Ancak tedavi altında iken yine ateşlenmeleri devam etmiş ve kültür için örnekler alınmıştır. İkinci kez alınan kan kültürü örneklerinden bir şişede *C. fetus subsp. fetus* üremesi ve antibiyotik duyarlılık testinde piperasilin/tazobaktama direnç saptanması sonucu siprofloksasilin tedavisine geçilmiştir. Siprofloksasilin tedavisinden sonra hastanın şikayetleri azalmaya başlamış ve ateş yükselmeleri olmamıştır.

Bu çalışma ile kan kültürü üremelerini değerlendirmede şişeden yapılacak Gram boyamanın öneminin vurgulanması amaçlanmıştır. Gram boyamadaki bakteri morfolojisi klinisyene tedaviye başlamada, laboratuvar çalışanlarına ise hangi besiyerlerine pasaj alınacağı ve hangi ortamda inkübe edilmesi gerektiği konusunda yol göstericidir. Mikrobiyoloji laboratuvarları 24 saat çalışmak durumunda olduklarından otomatize kan kültür sistemi üreme sinyali verdiğinde laboratuvar sorumlusu laboratuvarında olmayabilir ve nöbetçi personel pasajları sadece aerop ortamda inkübe edebilir. Laboratuvarında çalışan tüm personel kan kültür sisteminde üreme olduğunda öncelikle şişeden Gram boyama yapma ve değerlendirme konusunda eğitilmelidir. Sonuç olarak; sadece Gram boyamanın yapılması ve anında değerlendirilmesi ile standart besiyerlerinde üremesi mümkün olmayacak mikroorganizmaların özel besiyerleri ve yöntemler kullanılarak saptanma olasılıkları artırılmış olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Zonios DI, Panayiotakopoulos GD, Kabletsas EO, Tzima EL, Stefanou I, Archimandritis AJ. *Campylobacter fetus* bacteraemia in a healthy individual: clinical and therapeutic implications. *Journal of Infection*, 2005; 51: 329-32.
3. Decousser JW, Maulcon VP, Bartizel C et al. Fatal relapse of a purulent pleurisy caused by *Campylobacter fetus* spp. *fetus*. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 2334-36.
4. Skirrow MB, Jones DM, Sutcliffe E, Benjamin J. *Campylobacter* bacteraemia in England and Wales, 1981-1991. *Epidemiol Infect*, 1993; 110: 567-73.
5. Başustaoglu AC, Kılıç A, Özyurt M, Turhan V, Haşçelik G. *Campylobacter jejuni* spp. *jejuni*'ye bağlı bir bakteriyemi olgusu. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2001; 58: 68-70.
6. Fishbane S. Hematologic aspects of kidney disease. In: Brenner BM ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th ed., Philadelphia, Saunders Elsevier Press, 2007:1728-43.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S16. Wayne, Pennsylvania, USA; 2006.
8. Luber P, Barlet E, Genschow E, Wagner J, Hahn H. Comparison of broth microdilution, E Test, and agar dilution methods for antibiotic susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Clin Microbiol*, 2003; 41: 1062-68.
9. Tremblay C, Gaudreau C, Lorange M. Epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 111 *Campylobacter fetus subsp. fetus* strains isolated in Quebec, Canada, from 1983 to 2000. *J Clin Microbiol*, 2003; 41: 463-66.