

HAYVANSAL KAYNAKLI GIDALARDAN İZOLE EDİLEN CAMPYLOBACTER TÜRLERİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Ziyadin ELŞEBİB¹, Beren BAŞARAN KAHRAMAN²

Gönderim Tarihi: 20.03.2023 Kabul Tarihi: 15.06.2023

Bu Makaleye Atıf İçin:

Elşebib, Z. Kahraman Başaran, B. (2023) “Hayvansal Kaynaklı Gıdalardan İzole Edilen Campylobacter Türlerinde Antibiyotik Direnci” İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1 (2): 95-106.

Özet

Tüm dünyada *Campylobacter* türlerinin meydana getirdiği hastalıklar hayvan yetiştiriciliği ve halk sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. *Campylobacter* türleri dünya çapında gıda kaynaklı hastalıkların en yaygın etkenidir. İnsanlar en çok kontamine gıdaları yiyerek infekte olurlar. Antimikrobiyal tedavi sadece daha şiddetli hastalığı olan hastalarda ve bağışıklığı zayıf olan hastalarda gereklidir. Bu infeksiyonları tedavi etmek için kullanılan en yaygın antimikrobiyal ajanlar makrolidler ve florokinolonlardır. Tetrasiklin ise klinik tedavide alternatif bir seçenek olarak önerilmiş ancak pratikte çok sık kullanılmamaktadır. Son yıllarda florokinolon, makrolid, aminoglikozid ve beta-laktamlar gibi diğer antimikrobiyallere karşı direnç bildirilmektedir. Prevalansları ve spesifik adaptasyonları göz önüne alındığında, *Campylobacter* türlerindeki antibiyotik direnci insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu derlemede, hastalıkların tedavisinde yararlı olan antimikrobiyal ajanlara karşı ortaya çıkan direnç modelleri sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, Campylobacter, Florokinolon, Makrolid

ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN *CAMPYLOBACTER* SPECIES ISOLATED FROM FOODS OF ANIMAL ORIGIN

Abstract

Diseases caused by *Campylobacter* species all over the world constitute an important problem in terms of animal husbandry and public health. *Campylobacter* species are the most common cause of foodborne illness worldwide. People are most infected by eating contaminated food. Antimicrobial therapy is only required in patients with more severe disease and those with compromised immunity. The most common antimicrobial agents used to treat these infections are macrolides and fluoroquinolones. Tetracycline has been suggested as an alternative option in clinical treatment, but it is not used very often in practice. Resistance to fluoroquinolones and other antimicrobials such as macrolides, aminoglycosides and beta-lactams has been reported in recent years. Given their prevalence and specific adaptations, antibiotic resistance in *Campylobacter* species poses a significant threat to human health. In this review, emerging models of resistance to antimicrobial agents useful in the treatment of diseases are presented.

Keywords: Antimicrobial resistance, *Campylobacter*, Fluoroquinolone, Macrolide

¹Doktora Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, ORCID: 0000-0002-7674-5661, ziyadinelsebib@gmail.com

²Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1736-093X, beren@iuc.edu.tr

1. Giriş

Campylobacter türleri, *Campylobacteriaceae* familyasına ait, küçük (0,2–0,9 µm genişliğinde ve 0,2–5,0 µm uzunluğunda), spiral kıvrımlı veya S şekilli, hareketli, mikroaerofilik (%5 CO₂, %15 O₂, %85 N₂) karakterde Gram negatif mikroorganizmalardır. İlk taksonomik doğrulamasından bu yana, *Campylobacter* cinsi, birçok insan ve hayvan patojenini içerecek şekilde evrimleşmiştir (Perez-Perez ve Kienesberger, 2013, 165; Igwaran ve Okoh, 2019, 426; Almashhadany, 2021, 8589).

İnsanlarda *Campylobacter* türleri, en yaygın insan gastrointestinal enfeksiyonu olan kampilobakteriyozu neden olur. Kampilobakteriyoz vakaları, Güney Amerika, Afrika, Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa dahil olmak üzere dünyanın çeşitli yerlerinde bildirilmiştir (Igwaran ve Okoh, 2019, 426). Bazı *Campylobacter* türleri (başta *C. coli*, *C. jejuni*) zoonotik patojenlerdir. Çoğunlukla, insanlar kontamine yiyecek veya su tüketerek enfekte olurlar. Bu mikroorganizmaların ana kaynakları çiğ veya pişmemiş et, özellikle kümes hayvanı eti, kontamine pastörize edilmemiş süt, içme suyu ve hayvanlarla temastır. Son yıllarda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki salgınlarda en sık izole edilen patojen olmuştur (EFSA, 2021). *Campylobacter* türleri, doğal rezervuarların bolluğu nedeniyle birçok gelişmekte olan ülkede hiperendemik olarak kabul edilir, yetersiz çevresel sanitasyon, çeşitli diğer faktörlerin yanı sıra, kırsal ve tarımsal topluluklardaki ev ortamlarında gıda hijyenini ve hayvanlarla yakın temas güvenliğini azaltmıştır (Almashhadany, 2021, 8589). Az pişmiş gıdalarda ve çiğ süt veya süt ürünlerinde sıklıkla etkenlerin bulunması, insanlara zoonotik bulaşma riskini gösterir (Perez-Perez ve Kienesberger, 2013, 165; Andrzejewska vd., 2019, 426; Igwaran ve Okoh, 2019, 426).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin hazırladığı Avrupa Birliği (AB) Tek Sağlık 2020 Zoonoz Raporu kapsamında Avrupa Birliğine üye 27, üye olmayan 9, toplamda 36 ülkede görülen zoonozları izleme faaliyetleri rapor edilmiştir. Bu rapora göre 2020 yılında insanlarda saptanan zoonoz enfeksiyonlarda, 2005 yılından beri olduğu gibi, AB genelinde en çok rapor edilen zoonoz olarak kampilobakteriyoz belirlenmiştir. 2020 yılında rapor edilmiş vakaların %60'dan fazla oranda kampilobakteriyoz olduğuna dikkat çekilmiştir (EFSA, 2021).

2. Antimikrobiyal direnç mekanizmaları

Antimikrobiyal direnç tüm dünyada ve ülkemizde boyutları giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Antibiyotiklere dirençli bakteriler bir yandan kendisine önceden etkili ilaçların etkinliğini ve sağaltımın yararlılığını azaltırken, bir yandan da hayvandan hayvana veya hayvandan insana geçen hastalıkların yaygınlaşmasına yol açarlar.

Antimikrobiyal direnç, zoonoz kampilobakteriyozu da içeren bakteriyel infeksiyonlarda tedavi ve korumayı etkileyen önemli bir tehlikedir. *Campylobacter* izolatlarında artan sayıda florokinolonlara, makrolidler, tetrasiklinler, aminoglikozitler ve beta-laktamlar gibi diğer antimikrobiyallere karşı direnç geliştirmiştir. Ayrıca, *C. jejuni* ve *C. coli*' de penisilinlere ve sefalosporinlerin çoğuna, ayrıca trimetoprim sülfametoksazol, rifampisin ve vankomisine karşı direnç geliştiği de saptanmıştır (Geissler vd., 2017, 1624; Perez-Perez ve Kienesberger, 2013, 165; Qin vd., 2023, 9; Wieczorek ve Osek, 2013, 2).

2.1.Kinolon Direnci

Kinolonlar bakteriyel DNA sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur. Kinolonların hedefleri iki büyük bakteri enzimi DNA giraz ve topoizomerez IV 'tür. Bu enzimler, bakteriyel DNA replikasyonu ve DNA onarımının yeniden birleştirilmesinde karşılıklı olarak çalışırlar. Dış zarın azaltılmış geçirgenliği ve akış sistemi dahil olmak üzere bu tür direnç için başka mekanizmalar da vardır (Charvalos vd., 1996, 129). Giraz ve topoizomerez gen ürünleri, sırasıyla *gyrA* ve *gyrB* (DNA giraz) ve *parC* ve *parE* (topoizomerez IV) olmak üzere iki çift alt birimden oluşan büyük enzimatik kuarterner yapılardır (Payot vd., 2004, 468). Florokinolonlara karşı direnç esas olarak ilgili topoizomerezin kinolon belirleyici bölgesindeki (QRDR) amino asit(ler) ikamesinden kaynaklanmaktadır. QRDR, bu enzimlerin yüzeyindeki DNA bağlama alanı içinde bulunur (Humphrey vd., 2005, 690).

Kinolona dirençli *Campylobacter* izolatları, 1980'lerin sonunda tanımlanmıştır (Engberg vd., 2001, 24). Daha sonra, bu direncin kısmen hayvan kaynaklarından florokinolon dirençli suşların elde edilmesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. *Campylobacter* türlerinde florokinolon direnci ile ilişkili olduğu bildirilen birkaç farklı tekli *gyrA* modifikasyonu vardır: Thr86Ile, Asp90Asn, Thr86Lys, Thr86Ala, Thr86Val ve Asp90Tyr. Bununla birlikte, kinolon dirençli *Campylobacter* türlerinde en sık gözlenen mutasyon, *gyrA* genindeki C257T değişikliğidir. Bu girazda Thr86Ile süstitüsyonuna yol açar ve bu grup antimikrobiyallere yüksek düzeyde direnç kazandırır (Alfredson ve Korolik, 2007, 123; Wieczorek ve Osek, 2013,2). Diğer çalışmalarda, florokinolonlar da dahil olmak üzere antimikrobiyallerin gıda hayvanlarında büyüme destekleyicileri olarak ve terapötik olarak veterinerlik tıbbında kullanımını, *Campylobacter* suşları arasında direncin ortaya çıkması ve yayılmasıyla ilişkilendirmiştir (Endz vd., 1991, 199; Humphrey vd., 2005, 690).

2.2.Tetrasiklin direnci

Tetrasiklin, dış zar gözeneklerinden geçmek için Mg^{2+} katyonlarına bağlanır ve daha sonra periplazmik boşlukta magnezyumdan ayrılır ve ribozomal 30S alt birimindeki ayrı bölgelere bağlanmak için pasif olarak sitoplazmaya hareket eder. Birincil antimikrobiyal etkisi, 30 alt birimindeki bir bölgeye bağlanarak, tRNA ve peptid uzama inhibitörlerini bloke ederek doğrudan sterik inhibisyon ile elde edilir. Ribozomal koruma proteinlerini (RPP'ler) kodlayan *tet(O)* geni, moleküler boyutu 45 ila 58 kb olan kendi kendine iletilebilen bir plazmid üzerinde yer alır. *tet(O)* geninin son derece yüksek seviyelerde tetrasiklin direnci (512mg/L) sağladığı gösterilmiştir. *Campylobacter* türlerinde tetrasiklinlere direnç, hem *C. jejuni* hem de *C. coli*' de yaygın olarak bulunan *tet(O)* geni tarafından kodlanır (Avrain vd., 2004, 134). Bu proteinin bakteriyel ribozom üzerindeki açık bir bölgeyi tanıdığını ve bu bölgeye bağlı tetrasiklin

molekülünün salınmasıyla sonuçlanan bir yapı değişikliğine neden olacak şekilde bağlandığını göstermektedir. Ayrıca konformasyonel değişim uzun süre devam ederek proteinin verimli bir şekilde uzamaya devam etmesini sağlar. *tet(A)*, *tet(K)*, *tet(L)* ve *tet(Y)* genleri gibi gıda hayvanı ve insan kaynaklı tetrasikline dirençli bakterilerde birkaç tetrasiklin direnç mekanizması ve bir dizi direnç geni tanımlanmıştır. *tet(L)* geni, hücrede tetrasiklin birikimini önleyen, zarla ilişkili bir dışa akış sistemini kodlar (Igwaran ve Okoh, 2019, 426). *tet(O)* dahil olmak üzere RPP aracılı direncin konusu olan tetrasiklinler, ribozoma bağlanır ve aminoasil tRNA'nın (aa-tRNA) ribozomal A bölgesine yerleşmesini engeller ve bu nedenle protein sentezinin uzama fazını önler. *tet(O)* geninin kromozom üzerindeki konumu da sırasıyla Kanada ve Avustralya'da plazmid içermeyen tetrasikline dirençli *C. jejuni* izolatlarının %33-76'sında bildirilmiştir (Taylor vd., 1988, 665; Chopra ve Roberts, 2001, 232; Pratt ve Korolik, 2005, 452).

2.3.Makrolid Direnci

Makrolidler *Streptomyces* türlerinden üretilen antibiyotiklerdir. Eritromisin, *Saccharopolyspora erythraea'* nın doğal bir ürünüdür ve izole edilen ilk makrolid antimikrobiyaldir. Makrolidler yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal maddelerdir ve güvenli ve etkili ilaçlar olarak kabul edilirler. Antimikrobiyal spektrum, *Campylobacter* türleri de dahil olmak üzere çoğu Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmaları kapsar (Wieczorek ve Osek, 2013,5).

Makrolidler, 50S alt birimini hedefleyerek bakteriyel ribozomda protein sentezini kesintiye uğratar ve bakteriyel RNA'ya bağımlı protein sentezini inhibe eder. Yapısal çalışmalar, 23S rRNA nükleotidleri 2058 ve 2059'un makrolid bağlanması için anahtar temas bölgeleri olarak hareket ettiğini göstermiştir (Yao ve Moellering, 2003, 1047). Makrolid antimikrobiyallerin bağlanması, ribozomda konformasyonel değişikliklere ve ardından uzayan bir peptid zincirinin sonlanmasına yol açar. *Campylobacter* türlerin kromozomu, 23S rRNA geninin üç kopyasını içerir. Eritromisin dirençli suşlarda, tüm kopyalar genellikle makrolid direnci ile ilişkili mutasyonlar taşır, bununla birlikte, vahşi tip alellerin bir arada bulunması, direnç seviyesine etki etmediği saptanmıştır (Pfister vd., 2004, 1569).

Campylobacter türlerindeki makrolid direnci, diğer bakteri türlerinde görülen hedef metilasyon veya enzimatik ilaç modifikasyonundan ziyade, 23S rRNA' nın mutasyonu ile ribozom hedef bağlama bölgesinin modifikasyonunun veya bölgede ortaya çıkan proteinlerdeki değişikliklerin sonucudur. *Campylobacter* türlerindeki 23S rRNA geninin (*rrnB* operon) üç kopyasındaki adenin kalıntılarının 2074 ve 2075 pozisyonlarındaki baz ikameleri, eritromisin direncini taşıyan en yaygın mutasyonlardır. A2074C, A2074G ve A2075G mutasyonlarının, *C. jejuni* ve *C. coli'* de makrolid antibiyotiklere (eritromisin MIC>128mg/L) yüksek düzeyde direnç sağladığı bulunmuştur (Jeon vd., 2008, 2699).

Effluks, en az sekiz farklı akış sisteminin tanımlandığı *Campylobacter* türlerinde makrolid direncine neden olan başka bir yaygın mekanizmadır. Bunlardan biri, direnci etkileyen başka bir faktörün yokluğunda bile spesifik mutasyonlarla sinerji içinde çalışan CmeABC çoklu ilaç effluks pompasıdır (Payot vd., 2004, 468). 23S rRNA genindeki dışa akış aktivitesi ve mutasyonlar arasındaki etkileşimin, bazı *Campylobacter* izolatlarında yüksek seviyeli makrolid direncine katkıda bulunduğunu öne süren veriler vardır. A2074G veya A2075G mutasyonuna

sahip oldukça dirençli *Campylobacter* suşlarında bile, CmeABC'nin inaktivasyonunun makrolidlere karşı direnç seviyesini önemli ölçüde azalttığı bulundu. Bu da dışa akış sisteminin hedef mutasyonlarla sinerjistik olarak çalıştığını düşündürmektedir. Düşük düzeyde eritromisin direncine sahip izolatlarda (MİK'ler 8–16 mg/L), hedef gende herhangi bir mutasyon saptanmamıştır ve bu izolatlarda CmeABC'nin inaktivasyonu, eritromisin duyarlılığının geri kazanılmasına yol açar. CmeABC'nin *Campylobacter* türlerinin öz direncine dahil olduğunu düşündürmektedir. Yüksek eritromisin direnç düzeyine (MIC > 128mg/L) sahip suşlarda direnç, 23S rRNA genindeki bir mutasyonla ilişkilidir. Bu izolatlarda CmeABC'nin inaktivasyonu eritromisin direncinde 2-4 kat azalmaya yol açar. Kazanılmış makrolid direncine ulaşmada hedeflenen mutasyonlarla sinerjistik etki anlamına gelir. Ayrıca, CmeABC dışa akış pompası ile ribozomal proteinler L4 (G74D) ve L22'deki (86 veya 98 konumundaki eklemeler) mutasyonlar arasındaki sinerjinin de *C. jejuni* ve *C. coli*'de makrolid direnci sağladığı gösterilmiştir (Cagliero vd., 2006, 3893; Caldwell vd., 2008, 3947; Qin vd., 2023, 9).

Kısaca, *Campylobacter* türlerinin makrolide karşı direncinin mekanizması, temel olarak, 23S rRNA'nın 23S rRNA, A2075G veya A2074T'sinde enzim aracılı metilasyon veya nokta mutasyonu ile meydana gelen ve *C. jejuni* ve *C. coli*'de meydana gelebilen ribozomal hedefin modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ek olarak, ermB tarafından kodlanan bir ribozomal metilaz da makrolidlere (eritromisin) direnç sağlamakta; esas olarak makrolide dirençli *C. coli*'de saptanmakta, bazı Gram-pozitif bakterilere (*Aerococcus viridans* ve *Streptococcus pyogenes*) homolog olduğu ve Çin'de diğer ülkelerden daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Yeni bir metiltransferaz olan erm(N), yakın zamanda Kanada ve Fransa'dan eritromisine dirençli *C. coli* suşlarında bildirilmiştir (Qin vd., 2023, 9).

2.4.Aminoglikozit Direnci

Aminoglikozit direnç genleri birçok bakteri türünde bulunur ve tipik olarak bu antimikrobialeri modüle eden proteinleri kodlar. Aminoglikozitler (örn., gentamisin, streptomisin ve kanamisin), bakteriyel ribozomal 30S alt biriminin A bölgesindeki kod çözme bölgesine bağlanarak etki eder (Jana ve Deb, 2006, 140).

Aminoglikozit fosfotransferaz tip I, III, IV ve VII dahil olmak üzere çoklu aminoglikozit modifiye edici enzimler (aminoglikozit adeniltransferaz ve 6-aminoglikozit adeniltransferaz) *Campylobacter* türlerinde bildirilmiştir (Zhang ve Plummer, 2008, 263).

Aminoglikozit direncine, aminoglikozitlerin rRNA A-bölgesine olan afinitesini azaltan enzimatik modifikasyon aracılık eder. Bunlar üç sınıfa ayrılır: aminoglikozit asetiltransferazlar, aminoglikozit adeniltransferazlar ve aminoglikozit enzimleri fosfotransferazlar, bunların her biri kendi karakteristik modifikasyon bölgelerine ve substratlarına sahiptir. Bununla birlikte, üç enzimin tümü benzer bir mekanizma yoluyla hareket eder: 30-O-aminoglikozid fosfotransferaz üretimi. Bu protein, *C. jejuni* ve *C. coli*'de bulunan en yaygın enzimdir (Taylor vd., 1988, 665; Tenover vd., 1992, 712).

Bir kanamisin dirençli fosfotransferaz geni, *aphA-7*, ayrıca 14 kb'lik bir *C. jejuni* plazmidini üzerinde tanımlandı. Bu genlerin DNA dizisi, streptokoklardan elde edilen *aphA-3* geni ile %55 özdeşlik göstermiştir; ancak %32,8 G/C oranı gösterdi ve *aphA-7* geninin *Campylobacter* cinsinde benzersiz olabileceğini gösterir. Kanamisin direncine genellikle tetrasiklin direncini

de kodlayan bir plazmid aracılık eder ve iletimi, *Campylobacter* suşları arasında konjugasyon yoluyla tetrasiklin direnci ile birlikte rapor edilmiştir (Gibreel vd., 2004, 3442).

2.5. Beta-Laktam Direnci

Ampisilin ve bazı geniş spektrumlu sefalosporinler gibi bazı beta-laktamlara karşı *Campylobacter* türlerinin direnç mekanizmaları değişkendir ve açıkça tanımlanmamıştır. Genel olarak, bazı karbapenemler dışında, *Campylobacter* suşlarının çoğu beta-laktam antimikrobiyal ajanlara, özellikle penisilinlere ve dar spektrumlu sefalosporinlere karşı dirençlidir. Beta-laktam antimikrobisaller, penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanır ve bakteri hücre duvarı oluşumu sırasında peptidoglikan bağlanmasını bozarak hücre ölümüyle sonuçlanır. Ayrıca, membran yapısındaki veya pürin proteinlerindeki ve akış pompası sistemindeki değişiklikler, bu grup antimikrobisallere karşı dirence yol açabilir. *Campylobacter* türleri genel olarak birçok beta-laktamaza karşı doğal olarak dirençli olsa da örneğin amoksisilin ve ampisiline karşı duyarlı olmaya devam eder (Lachance vd., 1991, 813; Tajada vd., 1996, 1924).

Campylobacter türlerindeki diğer bir beta-laktam direnci mekanizması, akış pompalarının hareketidir. Çeşitli araştırmaları, CmeABC ile inaktive edilmiş *C. jejuni* mutantlarında ampisiline duyarlılıkta önemli bir artış ve CmeABC'yi aşırı eksprese eden mutantlarda duyarlılıkta bir azalma olduğunu göstermiştir, ancak bu fenomen ampisiline dirençli ve beta-laktamaz pozitif suşlarda daha az belirgin olduğu bildirildi (Lachance vd., 1991, 813).

2.6. Kloramfenikol Direnci

Kloramfenikol, peptid zincir uzamasını bloke ederek bakteriyel protein biyosentezini inhibe eder. 50S ribozomal alt biriminin peptidil transferaz merkezine geri dönüşümlü olarak bağlanır. Kloramfenikole direnç, kloramfenikolü ribozomlara bağlanmasını önleyecek şekilde değiştiren bir asetiltransferazı kodlayan bir plazmid taşıyan gen tarafından sağlanır. *Campylobacter* türlerinde kloramfenikole direnç nadir olarak bildirilmiştir (Schlunzen vd., 2001, 814; Schwarz vd., 2004, 519).

Son yıllarda ise *Campylobacter* türlerinde bazı yeni fenikol-direnç genleri keşfedilmiştir. Oksazolidinonlara ve fenikollere direnç kazandıran ABC-F proteinini kodlayan *optrA* geni, Çin'den gelen *C. jejuni* ve *C. coli* izolatlarında bulunmuştur. *Optra* geni, 2020'den önce Gram pozitif bakterilerde keşfedilmiştir. Fenikol geni *fexA* ise, Çin'de domuzlardan ve kümes hayvanlarından izole edilen *C. jejuni* ve *C. coli*' de *optra* oluşumunu açıklayan florfenikol direncinden sorumludur. Fenikollere, linkozamidlere, pleuromutilin ve oksazolidinonlara direnç kazandıran bir rRNA metiltransferazı kodlayan *cfr(C)* geni, Amerika'dan izole edilen *C. coli*' de konjugatif bir plazmid üzerinde ve Çin'den izole edilen *C. coli*' de kromozomlar üzerinde saptanmıştır. Baskın akış pompası CmeABC'nin direnci arttırıcı bir varyantı olan RE-CmeABC, Çin ve Avustralya'daki insanlardan ve kümes hayvanlarından *C. jejuni*' de tanımlanmış; yatay olarak aktarılabilir ve klonal bir şekilde bölgesel olarak yayıldığı bildirilmiştir (Qin vd., 2023, 9).

2.7.Sülfonamid Direnci

C. jejuni'deki sülfonamid direnci dihidropteroat sentetaz (DHPS) enzimidaki dört amino asit kalıntısının mutasyonel ikamesi yoluyla kromozomal olarak aracılık eder ve bu da sülfonamidler için azalmış bir afinite ile sonuçlanır. Sülfonamidler, DHPS için PABA (4-aminobenzoik asit) ile rekabet eder ve böylece PABA'nın folik aside dahil edilmesini önler (Aarestrup ve Engberg, 2001, 311).

2.8.Çoklu ilaç direnci (MDR)

Çoklu ilaca dirençli *Campylobacter* türleri gıda güvenliği ve insan sağlığı için ciddi bir tehdittir. EFSA (2022) ve CDC (2022), 2019–2020'de insanlar, kümes hayvanları, piliçler, hindiler, domuzlar ve buzağılardan alınan *C. jejuni* ve *C. coli*'nin siprofloksasine, tetrasikline ve eritromisine karşı yüksek direnç oranları gösterdiğini bildirdi. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir CDC raporu, insanlarda siprofloksasine dirençli *Campylobacter* türlerinin saptamasının 1997-1999'da %17'den 2015-2017'de %27'ye yükseldiğini ortaya koydu (Authority, 2022). Batı Afrika'da yapılan bir meta-analizde, insanlarda izole edilen *Campylobacter* spp. suşlarının %91'inin çoklu ilaç direnci olduğunu gösterdi. Çin'de yakın zamanda yapılan bir araştırma, tavuklarda antibiyotiğe dirençli *C. coli* prevalansının *C. jejuni*'den daha yüksek olduğu ve *C. jejuni* (%64,4) ve *C. coli* (%64,5) izolatlarının çoğunun çoklu ilaç direnci gösterdiği belirtilmiştir (Qin vd., 2023, 9).

Araştırmacılar kümes hayvanları, domuzlar ve geviş getiren hayvanlar dahil çiftlik hayvanlarından *C. jejuni* ve *C. coli* ve bunların yemleri yüksek oranlarda antibiyotik direnci gösterirken, *C. coli*'nin çoklu ilaç direnci (MDR) için daha iyi adapte olduğunu vurgulamışlardır (Béjaoui vd., 2022, 830). Portekiz'de köpek popülasyonlarında yapılan çalışmada, *C. jejuni* izolatlarının %93'ü siprofloksasine, %64'ü tetrasikline ve %57'si ampiciline dirençli olduğu ve üç izolattan ise çoklu ilaca dirençli olduğu saptanmıştır (Lemos vd., 2021, 2231). Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde bu durumun Tek Sağlık yaklaşımı çağrısını vurgulayan bir halk sağlığı sorunu olduğu düşünülmektedir.

C. jejuni ve *C. coli*, farklı nedenlerle de olsa çoklu ilaç direncine iyi adapte olmuşlardır. Çoklu ilaç akış taşıyıcılarının direnç-nodülasyon-hücre bölünmesi süper ailesine ait olan akış pompası CmeABC, *Campylobacter* türlerinin antibiyotik ortamına adaptasyonunda önemli bir rol oynar. CmeB'deki sekans varyasyonu, *gyrA* mutasyonuna karşı yüksek seviyeli siprofloksasin direnci veren direnç artırıcı çoklu ilaç akış pompası (RE-CmeABC)'nin gelişmiş fonksiyonuna çoğunlukla katkıda bulunmuştur. RE-CmeABC yalnızca *C. jejuni*'de rapor edilmiştir, çoklu ilaç direnci sağlamada üstün olduğu ve özellikle florfenikol ve kloramfenikol'e karşı güçlü olduğu vurgulanmıştır (Qin vd., 2023, 9).

Özellikle düzenli olarak farklı direnç genleri taşıyan *C. coli* izolatları arasında MDR artışında bariz bir eğilim olduğu ve *C. coli*'deki MDR genlerinin sayısı *C. jejuni*'dekinden daha fazla olduğu belirlenmiştir. Aminoglikozidler, tetrasiklinler ve fosfomisin dahil olmak üzere çoklu antibiyotik sınıflarına karşı dirence aracılık eden *C. coli*'deki MDR gen adacıkları *C. coli*'de *C. jejuni*'den daha yaygın olduğu, bu durumun ise *C. coli*'nin üstün MDR kapasitesini açıklayabildiği bildirilmiştir. Aminoglikozit direnç kümeleri, kromozomal kökenli kontiglerde

bulunan dokuz *C. coli* ve üç *C. jejuni* izolatında tanımlanmıştır. Bu kümeler, MDR gen adacıklarındaki (muhtemelen Gram-pozitif bakterilerden kaynaklanan), aminoglikozid modifiye edici enzimleri kodlayan genlerin ve diğer bazı yan genlerin Gram-pozitif bakterilerden gelen genlerle benzerliğine neden olur ve varlığın önerdiği gibi yatay gen transferi yoluyla yayılmış olabileceğine dikkat çekilmiştir. MDR gen adacıkları, tetrasiklin direnç geni *tet(O)*'nun bir kesik ve bir tam kopyası tarafından parantez içine alınan *aadE*, *ant(9)*, *aph(3')-IIIa* ve *cat1*'i içerdiği bildirilmiştir (Qin vd., 2023, 9).

3.Sonuç

Campylobacter türleri genellikle kendini sınırlayan gastroenterit infeksiyonlarına neden olur. Antimikrobiyal tedavi sadece şiddetli ve inatçı infeksiyonlarda veya çocukların, hamile kadınların, yaşlı hastaların ve bağışıklığı baskılanmış hastaların infeksiyonlarında gereklidir. İnsanlarda *Campylobacter* infeksiyonu vakaları Avrupa Birliği'nde ve dünyanın diğer bölgelerinde artmaktadır. Antimikrobiyal dirençteki eğilimler, veterinerlik hekimliğinde antibiyotik kullanımı ile hayvan üretimi ve insanlarda *Campylobacter* türlerine dirençli izolatlar arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak *Campylobacter* türlerinde antibiyotik direnci, antimikrobiyal hedeflerin modifikasyonu veya mutasyonu, antibiyotiklerin modifikasyonu veya inaktivasyonu ve ilaç akış pompaları tarafından azaltılmış ilaç birikimi dahil olmak üzere birçok mekanizma ile gelişmiştir. Prevalansları ve spesifik adaptasyonları göz önüne alındığında, *Campylobacter* türlerindeki antibiyotik direnci insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

Campylobacter türlerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde yararlı olan birçok antibiyotiğe karşı direnç vakaları küresel olarak artmakta ve birçok antibiyotik sınıfı için çoklu direnç türleri ortaya çıkmaktadır. Birçok ülkede, florokinolonlara karşı *Campylobacter* direnci, insan infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olarak kullanılabilirliğini sınırlamıştır, ancak florokinolonlar Avustralya gibi bazı ülkelerde etkili bir antibiyotik olmaya devam etmektedir. Aynı şekilde, birçok *Campylobacter* izolatında makrolidlere (eritromisin) direnç artmaktadır. Ancak, insan suşlarında eritromisin direnci insidansı hala nispeten düşüktür ve bu nedenle, kampilobakteriyoz tedavisinde eritromisin tercih edilen ilaç olarak düşünülmektedir. Ayrıca gentamisin *Campylobacter* türlerine karşı da etkili olmaya devam etmektedir. Makrolidler, *Campylobacter* türlerine karşı hala en etkili antibiyotiklerdir, ancak makrolide dirençli *Campylobacter* türlerinin seçici baskı altında nasıl ortaya çıktığını anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birçok antimikrobiyal kampilobakteriyozun klinik tedavisinde artık etkili olmadığından, yeni nesil antibiyotikler ve florokinolon dirençli mutantların seçiminden kaçınan yeni tedavi planları değerlendirilmelidir.

Kaynakça

- Aarestrup, F., & Engberg, J. (2001). Antimicrobial Resistance of Thermophilic *Campylobacter*. *Veterinary Research*, 32(3-4), 311-321.
- Alfredson, D. A., & Korolik, V. (2007). Antibiotic Resistance and Resistance Mechanisms in *Campylobacter Jejuni* and *Campylobacter Coli*. *FEMS Microbiology Letters*, 277(2), 123-132.
- Almashhadany, D. A. (2021). Isolation, biotyping and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* isolates from raw milk in Erbil city, Iraq. *Italian Journal of Food Safety*, 10(1), 8589.
- Andrzejewska, M., Szczepańska, B., Śpica, D., & Klawe, J. J. (2019). Prevalence, Virulence, and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* spp. in Raw Milk, Beef, and Pork Meat in Northern Poland. *Foods*, 8(9), 420.
- Authority, E. F. S. (2022). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in Zoonotic and Indicator Bacteria from Humans, Animals and Food in 2019–2020. *EFSA Journal*, 20(3).
- Avrain, L., Vernozy-Rozand, C., & Kempf, I. (2004). Evidence for Natural Horizontal Transfer of Teto Gene between *Campylobacter Jejuni* Strains in Chickens. *Journal of Applied Microbiology*, 97(1), 134-140.
- Béjaoui, A., Gharbi, M., Bitri, S., Nasraoui, D., Ben Aziza, W., Ghedira, K., ... & Maaroufi, A. (2022). Virulence Profiling, Multidrug Resistance and Molecular Mechanisms of *Campylobacter* Strains from Chicken Carcasses in Tunisia. *Antibiotics*, 11(7), 830.
- Cagliero, C., Mouline, C., Cloeckaert, A., & Payot, S. (2006). Synergy between Efflux Pump CmeABC and Modifications in Ribosomal Proteins L4 and L22 in Conferring Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter Coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(11), 3893-3896.
- Caldwell, D. B., Wang, Y., & Lin, J. (2008). Development, Stability, and Molecular Mechanisms of Macrolide Resistance in *Campylobacter Jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(11), 3947-3954.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. *Campylobacter* (Campylobacteriosis), Antibiotic Resistance. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). <https://www.cdc.gov/campylobacter/campy-antibiotic-resistance.html>; June 27, 2022.

- Charvalos, E., Peteinaki, E., Spyridaki, I., Manetas, S., & Tselentis, Y. (1996). Detection of Ciprofloxacin Resistance Mutations in *Campylobacter Jejuni* Gyra by Nonradioisotopic Single-Strand Conformation Polymorphism and Direct DNA Sequencing. *Journal of clinical laboratory analysis*, 10(3), 129-133.
- Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232-260.
- EFSA, European Food Safety Authority, & European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). The European Union one health 2020 zoonoses report. *EFSA journal*, 19(12), e06971.
- Endtz, H. P., Ruijs, G. J., van Klingeren, B., Jansen, W. H., van der Reyden, T., & Mouton, R. P. (1991). Quinolone Resistance in *Campylobacter* Isolated from Man and Poultry Following the Introduction of fluoroquinolones in Veterinary Medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 27(2), 199-208.
- Engberg, J., Aarestrup, F. M., Taylor, D. E., Gerner-Smidt, P., & Nachamkin, I. (2001). Quinolone and Macrolide Resistance in *Campylobacter Jejuni* and *C. Coli*: Resistance Mechanisms and Trends in Human Isolates. *Emerging Infectious Diseases*, 7(1), 24.
- Geissler, A. L., Bustos Carrillo, F., Swanson, K., Patrick, M. E., Fullerton, K. E., Bennett, C., Barrett, K., & Mahon, B. E. (2017). Increasing *Campylobacter* Infections, Outbreaks, and Antimicrobial Resistance in the United States, 2004–2012. *Clinical Infectious Diseases*, 65(10), 1624-1631.
- Gibreel, A., Tracz, D. M., Nonaka, L., Ngo, T. M., Connell, S. R., & Taylor, D. E. (2004). Incidence of Antibiotic Resistance in *Campylobacter Jejuni* Isolated in Alberta, Canada, from 1999 to 2002, with Special Reference to Tet (O)-Mediated Tetracycline Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(9), 3442-3450.
- Humphrey, T. J., Jørgensen, F., Frost, J. A., Wadda, H., Domingue, G., Elviss, N. C., ... & Piddock, L. J. (2005). Prevalence and Subtypes of Ciprofloxacin-Resistant *Campylobacter* spp. in commercial poultry flocks before, during, and after treatment with Fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 690-698.
- Igwaran, A., & Okoh, A. I. (2019). Human *Campylobacteriosis*: A Public Health Concern of Global Importance. *Heliyon*, 5(11), 426.
- Jana, S., & Deb, J. K. (2006). Molecular Understanding of Aminoglycoside Action and Resistance. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 70, 140-150.

- Jeon, B., Muraoka, W., Sahin, O., & Zhang, Q. (2008). Role of Cj1211 in Natural Transformation and Transfer of Antibiotic Resistance Determinants in *Campylobacter Jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(8), 2699-2708.
- Lachance, N., Gaudreau, C., Lamothe, F., & Lariviere, L. A. (1991). Role of the Beta-Lactamase of *Campylobacter Jejuni* in Resistance to Beta-Lactam Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35(5), 813-818.
- Lemos, M. L., Nunes, A., Ancora, M., Cammà, C., Costa, P. M. D., & Oleastro, M. (2021). *Campylobacter Jejuni* in Different Canine Populations: Characteristics and Zoonotic Potential. *Microorganisms*, 9(11), 2231.
- Payot, S., Avrain, L., Magras, C., Praud, K., Cloeckaert, A., & Chaslus-Dancla, E. (2004). Relative Contribution of Target Gene Mutation and Efflux to Fluoroquinolone and Erythromycin Resistance, in French Poultry and Pig Isolates of *Campylobacter Coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 23(5), 468-472.
- Perez-Perez, G. I., & Kienesberger, S. (2013). *Campylobacter*. In *Foodborne Infections and Intoxications* (pp. 165-185). Academic Press.
- Pfister, P., Jenni, S., Poehlsgaard, J., Thomas, A., Douthwaite, S., Ban, N., & Böttger, E. C. (2004). The Structural Basis of Macrolide–Ribosome Binding Assessed Using Mutagenesis of 23 S rRNA Positions 2058 and 2059. *Journal of Molecular Biology*, 342(5), 1569-1581.
- Qin, X., Wang, X., & Shen, Z. (2023). The Rise of Antibiotic Resistance in *Campylobacter*. *Current Opinion in Gastroenterology*, 39(1), 9-15.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Cloeckaert, A. (2004). Molecular Basis of Bacterial Resistance to Chloramphenicol and Florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(5), 519-542.
- Schlünzen, F., Zarivach, R., Harms, J., Bashan, A., Tocilj, A., Albrecht, R., ... & Franceschi, F. (2001). Structural Basis for the interaction of Antibiotics with the Peptidyl Transferase Centre in Eubacteria. *Nature*, 413(6858), 814-821.
- Pratt, A., & Korolik, V. (2005). Tetracycline resistance of Australian *Campylobacter Jejuni* and *Campylobacter Coli* Isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(4), 452-460.
- Tajada, P., Gomez-Graces, J. L., Alós, J. I., Balas, D., & Cogollos, R. (1996). Antimicrobial Susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter Coli* to 12 Beta-Lactam Agents and Combinations with Beta-Lactamase Inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(8), 1924-1925.

Taylor, D. E., Yan, W., Ng, L. K., Manavathu, E. K., & Courvalin, P. (1988, November). Genetic Characterization of Kanamycin Resistance in *Campylobacter Coli*. In *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie* (Vol. 139, No. 6, pp. 665-676). Elsevier Masson.

Tenover, F. C., Fennell, C. L., Lee, L., & LeBlanc, D. J. (1992). Characterization of Two Plasmids from *Campylobacter Jejuni* Isolates That Carry the Apha-7 Kanamycin Resistance Determinant. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(4), 712-716.

Wieczorek, K., & Osek, J. (2013). Antimicrobial Resistance Mechanisms among *Campylobacter*. *BioMed Research International*, 2013.

Yao J. D. and Moellering Jr., R. "Antimicrobial Agents," in *Manual of Clinical Microbiology*, P. R. Murray, E. J. Baron, J. Jorgensen, M. A. Pfaller, and R. H. Tenover, Eds., pp. 1047–1050, ASM Press, Washington, DC, USA, 2003.

Zhang Q. and Plummer J. "Mechanism of Antibiotic Resistance in *Campylobacter*," in *Campylobacter*, I. Nachamkin, C. M. Szymanski, and M. J. Blaser, Eds., pp. 263–276, American Society for Microbiology, Washington, DC, USA, 2008.