

Katarzyna Rzewuska, Dorota Korsak, Elżbieta Maćkiw

## OPORNOŚĆ BAKTERII *CAMPYLOBACTER* SP. NA ANTYBIOTYKI I CHEMIOTERAPEUTYKI

### ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA *CAMPYLOBACTER* SP.

Z Zakładu Bezpieczeństwa Żywności Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie

#### STRESZCZENIE

Bakterie z rodzaju *Campylobacter* są aktualnie najczęściej izolowanym czynnikiem etiologicznym stanów zapalnych przewodu pokarmowego u ludzi. Liczba przypadków zakażeń pałeczkami *Campylobacter* opornymi na antybiotyki w ostatnich latach znacząco wzrosła w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Jest to spowodowane niewłaściwym stosowaniem antybiotyków zarówno w leczeniu ludzi, jak i w hodowli zwierząt. W pracy przedstawiono mechanizmy oporności bakterii z rodzaju *Campylobacter* na antybiotyki i chemioterapeutyki najczęściej stosowane w leczeniu zakażeń spowodowanych przez te mikroorganizmy.

**Słowa kluczowe:** antybiotyki, fluorochinolony, *Campylobacter*, oporność

#### ABSTRACT

*Campylobacter* is recognized as a major cause of human acute bacterial enteritis. The incidence of human *Campylobacter* infection has increased markedly in both developed and developing countries and, more significantly, so has rapid emergence of antibiotic-resistant *Campylobacter* strains. It is caused by improper applying antibiotics in treating people and too frequent applying these substances in the animal husbandry. In this review, the patterns of emerging resistance to the antimicrobial agents useful in treatment of the disease are presented and the mechanisms of resistance to these drugs in *Campylobacter* spp. are discussed.

**Key words:** antibiotics, fluoroquinolones, *Campylobacter*, resistance

#### WSTĘP

Bakterie z rodzaju *Campylobacter* w ostatnich latach są uważane za najczęstszą przyczynę zatrucia i zakażeń pokarmowych pochodzenia bakteryjnego, które wymagają hospitalizacji pacjentów (1). *C. jejuni* odpowiedzialny jest za około 90 – 95% wszystkich zakażeń wywoływanych przez *Campylobacter* sp., natomiast *C. coli* jest przyczyną około 5% zakażeń. Pozostałe gatunki, takie jak *C. upsaliensis* i *C. lari*, są izolowane sporadycznie (2,3).

Pałeczki z rodzaju *Campylobacter* wywołują u człowieka groźną odzwierzęcą chorobę zwaną kamylobakteriozą. Objawy są bardzo różnorodne, ale najczęściej występuje stan zapalny jelita, któremu towarzyszy krwawa i śluzowata biegunka. W większości przypadków ten typ zakażenia ulega samowyleczeniu po 2 do 7 dni. Do powikłań związanych z zakażeniem *Campylobacter* sp. można zaliczyć zakażenia układowe takie jak: posocznica, zapalenie opon mózgowo rdzeniowych, a także groźne powikłania neurologiczne tj. zespół Guillain-Barré lub zespół Miller-Fisher (2,4).

Przez wiele lat częstość występowania zakażeń pokarmowych wywołanych przez *Campylobacter* sp. nie była znana. Wynikało to z przypisywania większości zakażeń na tle pokarmowym bakteriom z rodzaju *Salmonella*, jak i z prowadzenia badań bakteriologicznych w warunkach tlenowych, niekorzystnych dla *Campylobacter*. W 2006 r w krajach Unii Europejskiej odnotowano 175561, a w 2007 r 200707 przypadków kamylobakterioz (5).

Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 27 sierpnia 2003 r. „W sprawie wykazu zoonoz, procedur ich monitorowania oraz sposobów postępowania w przypadku wystąpienia chorób lub wykrycia biologicznych czynników chorobotwórczych” wprowadziło obowiązek rejestracji kamylobakteriozy dopiero od 2003 r. Meldunki Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach, podają, że w 2008 r zanotowano 271, a w 2009 r - 361 przypadków zachorowań wywołanych przez *Campylobacter* sp. (6,7).

## OPORNOŚĆ *CAMPYLOBACTER SP.* NA WYBRANE ANTYBIOTYKI/ CHEMIOTERAPEUTYKI

W leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną kamylobakteriozą powszechnie stosowana jest erytromycyna, ze względu na niską toksyczność oraz wysoką skuteczność oraz fluorochinolony w przypadku pacjentów z niezdiagnozowanymi stanami zapalnymi jelit, z uwagi na ich szerokie spektrum działania (8,9).

Wzrost zakażeń pałeczkami *Campylobacter* stwierdzany jest w krajach rozwijających się, w których produkcja żywności, czyli nośnika pałeczek *Campylobacter* przybiera masowy charakter. Duży wpływ ma tutaj również technika hodowli drobiu oraz stosowane leki. Przyczyną pojawienia się coraz większej liczby szczepów *Campylobacter* opornych na antybiotyki może być fakt nieuzasadnionego stosowania antybiotyków w leczeniu ludzi, często w zakażeniach, które mają tendencję do samowyleczenia (10).

Bakterie *C. jejuni* i *C. coli* są z reguły wrażliwe na różne środki antybakteryjne, jednakże w ostatnich latach udokumentowano wzrastającą oporność na powszechnie stosowane leki przeciwbakteryjne, co stanowi poważny problem pojawiający się w leczeniu chorób zakaźnych. Poziom oporności na antybiotyki stosowane w leczeniu zakażenia pałeczkami *Campylobacter* wzrasta o ok. 1 – 2% w skali roku w krajach uprzemysłowionych, w krajach rozwijających się sytuacja jest jeszcze gorsza. Według danych z Nigerii, tylko w latach 1984 - 1994 oporność na erytromycynę szczepów *Campylobacter*, wyizolowanych tam od osób chorych, wzrosła prawie o 60%. Z kolei w Tajlandii oporność na ciprofloksacynę od 1991 roku do 1995 roku, wzrosła od 0 do 84%. W krajach uprzemysłowionych narastanie oporności na antybiotyki jest powolniejsze, np. w Norwegii w latach 1988 – 2000 oporność wzrosła od 6,1 do 36%, w Niemczech w latach 1992 – 2000 o 10%, a w USA w latach 1995 – 2000 wzrosła z 10 do 36% (10).

Na mocy obowiązujących obecnie w Polsce uregulowań prawnych (Dyrektywa 2003/99/WE Parlamentu Europejskiego i Rady) kraje członkowskie Unii Europejskiej są zobowiązane do wykrywania zakażeń i monitorowania lekooporności wybranych czynników zoonotycznych, do których zaliczono również pałeczki z rodzaju *Campylobacter* (11).

**ERYTROMYCINA.** Erytromycyna, antybiotyk należący do grupy makrolidów, po raz pierwszy został uzyskany z hodowli *Streptomyces erythreus* w 1952 roku. Zawiera 14-członowy makrocykliczny pierścień laktanowy, sprzężony z dwiema resztami cukrowymi – dozaminą i kladynozyną. Erytromycyna, podobnie jak inne makrolidy, hamuje syntezę białek poprzez

odwracalne wiązanie z miejscem P na podjednostce 50S rybosomu, do którego ma duże powinowactwo. Mechanizm hamowania syntezy białka polega na zahamowaniu translokacji transportowego RNA (tRNA), co uniemożliwia wydłużanie łańcucha peptydowego, a tym samym hamuje wzrost bakterii. Antybiotyki makrolidowe działają bakteriostatycznie na bakterie Gram-dodatnie i na Gram-ujemne ziarniaki. Erytromycyna charakteryzuje się także dobrą aktywnością wobec niektórych bakterii Gram-ujemnych, działa bakteriobójczo na *C. jejuni* (12,13).

Opisano trzy mechanizmy oporności na makrolidy: inaktywacja antybiotyku, modyfikacja podjednostki rybosomu przez metylację lub mutację i czynne usuwanie antybiotyku z komórki bakteryjnej (ang. *efflux*) (14).

Modyfikacja antybiotyku poprzez aktywność esteraazy lub /i fosfotransferazy została zaobserwowana jedynie u bakterii z rodzaju *Staphylococcus*. Natomiast pozostałe dwa mechanizmy opisano u bakterii z rodzaju *Campylobacter* (12,14).

Wysoki poziom oporności na erytromycynę szczepów *Campylobacter* jest wynikiem mutacji w pozycji 2074 i 2075 w genie kodującym podjednostkę V 23S rRNA (14,15). Jak podaje K. Rutkiewicz i Klimuszko (16) najczęściej występującą (78 – 100% szczepów) mutacją jest tranzycja A → G w pozycji 2075. Natomiast mutacja A → C lub A → G w pozycji 2074 oraz podwójna tranzycja A → C i A → G opisana została u nielicznych szczepów *Campylobacter* opornych na erytromycynę. Poziom oporności na makrolidy wśród szczepów bakterii posiadających więcej niż jedną kopię genu 23S rRNA zależy od liczby zmutowanych alleli. Większość izolowanych szczepów *C. jejuni* opornych na erytromycynę zawierała trzy zmutowane kopie genu 23S rRNA, jednakże niezbędne są co najmniej dwie mutacje w dwóch kopiach do ujawnienia fenotypu oporności (16).

Poza wyżej opisaną mutacją w obrębie 23S rRNA, modyfikacji mogą ulegać również białka rybosomalne L4 i L22 wchodzące w skład podjednostki 50S rybosomu. Ten typ mutacji został również opisany u kilku gatunków bakterii włączając *Streptococcus sp.* i *Haemophilus influenzae*. Corcoran i wsp. (17) opisali 13 szczepów *Campylobacter* (6 *C. jejuni* i 7 *C. coli*), u których występowały zmiany pojedynczego aminokwasu w białku L4 i od dwóch do kilku substytucji w białku L22. Interesującą, unikatową substytucję aminokwasu A → V (alanina → walina) w pozycji 103 białka L22 opisano u dwóch opornych na erytromycynę szczepów *C. coli* i *C. jejuni* (17).

Czynne usuwanie antybiotyku z komórki bakteryjnej było pierwszym wykrytym mechanizmem oporności w szczepach *Campylobacter sp.* System białek CmeABC (*Campylobacter multidrug efflux*) warunkuje oporność na wiele antybakteryjnych związków m.in. makrolidy,

fluorochinolony, antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, sole metali ciężkich, a także sole żółciowe. W skład kompleksu CmeABC wchodzi: białko peryplazmatyczne (CmeA), białko transportowe (CmeB) zlokalizowane w błonie cytoplazmatycznej oraz białko transmembranowe (CmeC) zlokalizowane w błonie zewnętrznej. Białka układu CmeABC wykazują duże podobieństwo do białek superrodziny RND (*resistance-nodulation-division*), występujących u innych patogennych bakterii Gram-ujemnych. Obecność genów kodujących białka systemu wypompowywania typu CmeABC, występując równocześnie z innymi mechanizmami oporności (np. modyfikacja genu 23S rRNA) przyczynia się do osiągnięcia wysokiego poziomu oporności na erytromycynę (17).

Erytromycyna jest antybiotykiem powszechnie stosowanym w leczeniu kamylobakteriozy u ludzi, dlatego nieuzasadnione stosowanie może spowodować wzrost oporności szczepów *Campylobacter* na ten antybiotyk (9).

**CIPROFLOKSACYNA.** Ciprofloksacyna należy do nowych fluorochinolonów, które są inhibitorami gyrazy DNA i topoiizomerazy IV. Gyraza umożliwia wprowadzenie ujemnego superhelikalnego skrętu do nici DNA, natomiast rola topoiizomerazy IV polega na rozdzieleniu chromosomów, dzięki czemu mogą one przejść do komórek potomnych. Ciprofloksacyna hamuje aktywność tych enzymów poprzez stabilizację połączenia enzym – DNA. Połączenie to jest nieodwracalne, skutkiem czego jest zahamowanie syntezy DNA i śmierć komórki (19).

Głównym mechanizmem oporności na fluorochinolony jest zmiana budowy enzymu bakteryjnego, co prowadzi do zmniejszenia lub utraty powinowactwa do fluorochinolonu. Transformacja ta jest najczęściej wynikiem mutacji, które prowadzą do zmiany sekwencji aminokwasów.

Wśród bakterii z rodzaju *Campylobacter* zauważono dramatyczny wzrost oporności na fluorochinolony. Jak podaje Reina i wsp. (20) oporność *Campylobacter* izolowanych od dzieci w Hiszpanii w latach 1987 – 1993 wzrosła od zera do 48,8%. W Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Szwajcarii, Hiszpanii, Finlandii, Holandii i Australii wzrost oporności tych drobnoustrojów był przyczyną wielu niepowodzeń terapeutycznych (19,20).

Wśród szczepów *Campylobacter* oporność na fluorochinolony jest wynikiem mutacji w genach (*gyrA* i *gyrB*) kodujących gyrazę i topoiizomerazę IV (*parC* i *parE*). U *C. jejuni* wysoki stopień oporności na ciprofloksacynę jest powodowany przez punktową mutację w kodonie 86 w tzw. regionie QRDR (*quinolone resistance determining region*), który znajduje się w obrębie podjednostki A gyrazy i koduje od 67 do 108

aminokwasu. Skutkiem powyższej mutacji jest zmiana sekwencji aminokwasów (treonina  $\rightarrow$  izoleucyna), a co za tym idzie, powstanie zmienionego białka, które nie jest w stanie przyłączyć chemioterapeutyku. Kodon 86 u *C. jejuni* jest analogiczny do kodonu 83 genu *gyrA* u *Escherichia coli* i innych Gram-ujemnych bakterii, a mutacja ta powoduje 40-krotny wzrost MIC ciprofloksacyny u *E. coli*. Znacznie rzadziej występuje mutacja w kodonie 90, gdzie asparaginan jest zastępowany asparaginą lub tyrozyną. Także mutacja w kodonie 70 (alanina  $\rightarrow$  treonina), w kodonie 86 (treonina  $\rightarrow$  lizyna, a także treonina  $\rightarrow$  alanina) lub 104 gdzie zamianie ulega prolina  $\rightarrow$  seryna (21). Ge i wsp. (22) opisali także podwójne mutacje w genie *gyrA*, gdzie w kodonie 86 ulegała zamianie treonina na izoleucynę, a w kodonie 85 asparaginan na tyrozyne, a także asparaginan na asparaginę w kodonie 90 lub prolina w serynę w kodonie 104. Badano także rolę mutacji w genie *gyrB*, jednak u *Campylobacter* ten rodzaj mutacji nie został zidentyfikowany (14).

Drugi cel działania fluorochinolonów (topoiizomeraza IV) u bakterii *Campylobacter* sp. jest nieobecny. W literaturze jedynie Gibreel i wsp. (23) donoszą o mutacji arginina – 139 – glicyna w genie *parC*. W tym przypadku sekwencja nukleotydowa genu *parC* jest bardzo podobna do odpowiedniego genu u *E. coli* (95% identyczności), z procentową zawartością par GC wyższą niż ta spodziewana dla *Campylobacter* (52% GC w porównaniu do średniej procentowej zawartości GC wahającej się od 29,6% - 34,5% w genomie *Campylobacter*). Dane literaturowe donoszą o późniejszych próbach amplifikacji genu *parC*, jednak kończyły się one niepowodzeniem pomimo tego, że jako matrycę w reakcji PCR wykorzystywano DNA izolowany z tych samych szczepów *C. jejuni* i stosowano te same pary starterów. Nieobecność drugiego celu dla fluorochinolonów u *Campylobacter* prowadzi do sytuacji, gdzie modyfikacja w podjednostce GyrA jest wystarczająca do uzyskania genotypowej oporności na fluorochinolony u *C. jejuni* i *C. coli* (14).

Za wysoki poziom oporności na ciprofloksacynę odpowiedzialna jest także aktywność systemów MDR (ang. *multidrug resistance*), usuwających antybiotyki z komórki. W skład pomp MDR wchodzi wyżej opisany ATP-zależny system białek CmeABC, który jest odpowiedzialny za wieloraką oporność *C. jejuni*. Współwystępowanie systemu białek CmeABC wraz z mutacjami punktowymi w genie *gyrA* u *C. jejuni* powoduje wysoki poziom oporności na fluorochinolony (16).

**TETRACYKLINA.** Antybiotyki tetracyklinowe zostały odkryte przed ponad 50 laty przez Duggara. Są to związki amfoteryczne, wytwarzane przez różne gatunki promieniowców. Zawierają cztery sprzężone ze sobą pierścienie, z których jeden jest aromatyczny.



Tetracyklina (achromacyna) wywarzana przez *Streptomyces aureofaciens*, *S. rimosus*, a także *S. viridofaciens* działa bakteriostatycznie, ale w większych stężeniach wykazuje także działanie bakteriobójcze. Mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy białek poprzez odwracalne wiązanie z podjednostką 30S rybosomu, a także z mRNA. Tetracyklina blokuje wiązanie aminocylo-tRNA do miejsca akceptorowego A w kompleksie mRNA – rybosom (13,19). Tetracyklina należy do antybiotyków powszechnie stosowanych w leczeniu z racji szerokiego spektrum działania, które obejmuje bakterie zarówno Gram-ujemne jak i Gram-dodatnie, a także patogeny atypowe z rodzaju *Chlamydia*, *Ureaplasma* czy *Mycoplasma*. Niestety na skutek częstego stosowania antybiotyków zarówno w medycynie jak i w rolnictwie, liczba izolowanych szczepów opornych na tetracyklinę zwiększa się z roku na rok. Sprzyja temu nabywanie genów determinujących oporność wskutek transferu horyzontalnego (24).

Główny mechanizm oporności na tetracyklinę polega na czynnym usuwaniu antybiotyku z komórki, za pomocą białka transportowego, należącego do rodziny MFS (*major-facilitator-superfamily*). Kompleks tetracykliny z dwuwartościowym jodem metalu wymieniany jest na proton. Białko to składa się z domeny  $\alpha$  oraz domeny  $\beta$ , które mają właściwości hydrofobowe i znajdują się w lipidowej części błony cytoplazmatycznej, natomiast część środkowa białka ma charakter hydrofilowy. Znajduje się ona poza błoną komórkową i wiąże antybiotyk w procesie pobierania go i wypompowywania z komórki (13). Inne spotykane mechanizmy oporności na tetracyklinę to np. obecność białek chroniących rybosom przed przyłączeniem tego antybiotyku (RPPs, *ribosomal-protection-proteins*), bądź występująca u *Bacteroides* spp. enzymatyczna degradacja tetracyklin. Rzadko spotykanym mechanizmem oporności, odkrytym u *Propionibacterium acnes* i *Helicobacter pylori* jest mutacja w genie kodującym 16S rRNA (24).

Narastająca oporność bakterii z rodzaju *Campylobacter* na tetracyklinę jest uwarunkowana występowaniem genów zlokalizowanych na plazmidach lub transpozonach. Oporność uwarunkowana plazmidowo zazwyczaj jest indukowana. Wysoka oporność na tetracyklinę jest związana z występowaniem genu *tet(O)* na plazmidzie zarówno u *C. jejuni* jak i *C. coli*. Gen *tet(O)* wykazuje 75 – 76% homologii z genem *tet(M)* u *Streptococcus pneumoniae* i posiada 40% par G + C, czyli podobnie jak w genie *tet(M)* (24).

Mechanizm oporności na tetracyklinę w szczepach *Campylobacter* polega na wytwarzaniu białka Tet(O), należącego do białek chroniących rybosom. Zdolność białka Tet(O) i Tet(M) do usunięcia tetracykliny z miejsca wiązania na rybosomie jest ściśle uwarunkowana obecnością GTP. Tet(O) nadaje oporność na

tetracyklinę przez usunięcie tetracykliny z rybosomu i tym samym uwalnia rybosom od hamującego wpływu antybiotyku, tak że aa-tRNA (tRNA z grupą aminoacylową) może związać się z miejscem A na rybosomie i synteza białek może być kontynuowana (24).

Jak podają Alfredson i Korolik (12) od 13 do 52% szczepów *C. jejuni* izolowanych od ludzi zawiera plazmidy, w większości niosące geny oporności na antybiotyki. Plazmidy zawierające gen *tet(O)* mają wielkość od 45 do 58 kb i nadają wysoki poziom oporności na tetracyklinę (512 mg/L). Ostatnio zsekwencjonowano dwa duże plazmidy warunkujące oporność na tetracyklinę: pTet (42,2 kb) ze szczepu *C. jejuni* i pCC31 (44,7 kb) ze szczepu *C. coli*. Interesujący jest fakt, że sekwencje tych dwóch plazmidów wykazywały dużą homologię (94,3%) i organizację genetyczną pomimo, że były izolowane na przestrzeni 20 lat na innych kontynentach. Wśród szczepów opornych na tetracyklinę 53% posiadało gen *tet(O)* na plazmidzie koniugacyjnym, co może prowadzić do rozpowszechnienia się oporności na tetracyklinę między szczepami *Campylobacter* sp. na drodze horyzontalnego transferu genu *tet(O)* (35).

Oporność szczepów *Campylobacter* na tetracyklinę wykazuje duże zróżnicowanie. Badania Wardaka i wsp. (25) pokazują, że odsetek szczepów *C. jejuni* opornych na tetracyklinę wynosił 15%, natomiast szczepów *C. coli* 12,5%. W Hiszpanii z kolei odsetek szczepów opornych wynosił 72% natomiast w Niemczech 38%.

Gen *tet(O)* został także znaleziony na chromosomach u 33% szczepów *C. jejuni* opornych na tetracyklinę, wyizolowanych w Kanadzie oraz u 76% szczepów wyizolowanych w Australii, wśród których u 26% nie wykryto plazmidów (12).

## STREPTOMYCINA I GENTAMICINA.

Streptomycyna i gentamicyna należą do antybiotyków aminoglikozydowych. Mechanizm ich działania składa się z kilku etapów. W pierwszym, cząsteczka antybiotyku łączy się z elektroujemnymi elementami błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych, wypiera jony magnezu i wapnia, które łączą ze sobą cząsteczki lipopolisacharydów błony (nadmiar jonów  $\text{Ca}^{+2}$  i  $\text{Mg}^{+2}$  utrudnia łączenie aminoglikozydu z błoną). Efektem wypierania tych jonów, w błonie i ścianie powstają kanały, które ułatwiają wnikanie antybiotyku do wnętrza komórki (13).

W drugim etapie cząsteczka antybiotyku transportowana jest do podjednostki 30S rybosomu. Związanie aminoglikozydu przez rybosom powoduje zmiany konformacyjne, które prowadzą do zaburzenia syntezy białka. Oba mechanizmy wymagają nakładu energii, którą czerpią z metabolizmu tlenowego. Mechanizmy te prowadzą do skupienia aminoglikozydów w komórce bakteryjnej, gdzie ich stężenie jest czasem wielokrotnie wyższe niż w otaczającym środowisku (13,19).

Główny mechanizm oporności nabytej na aminoglikozydy polega na wytwarzaniu enzymów zwanych aminoglikozydazami. Dotychczas opisano ok. 50 aminoglikozydaz, mających charakter N-acetylotransferaz (AAC), O-nukleotydotransferaz (ANT) i O-fosfotransferaz (APH). AAC acetyluje grupy aminowe, natomiast ANT i APH adenylują i fosforyzują grupy hydroksylowe. Komórka bakteryjna może wytwarzać 1,2 lub 3 enzymy. Antybiotyk pod wpływem aminoglikozydaz zmienia swoją strukturę i traci powinowactwo do miejsca wiązania na rybosomie (13,19).

Innym rodzajem oporności jest oporność rybosomalna, która polega na zmianie w miejscu wiązania antybiotyku, przez co przyłączenie aminoglikozydu jest utrudnione bądź niemożliwe. Zmiana taka powstaje pod wpływem jedностopniowej mutacji.

Wśród szczepów *Campylobacter* przyczyną oporności na aminoglikozydy jest inaktywacja enzymatyczna antybiotyku przy udziale O-fosfotransferazy aminoglikozydowej (APH). Gen *aphA-3*, kodujący fosfotransferazę, początkowo opisywany był u ziarniaków Gram-dodatnich, jednak został zidentyfikowany na plazmidzie pIP1433 u *C. coli*, a ostatnio także na dużych plazmidach wyizolowanych ze szczepów *C. jejuni*. Gen *aphA-3* u *C. jejuni* zlokalizowany jest na plazmidzie od sekwencji insercyjnej IS607\* w stronę końca 3', lub jako część zgrupowania genów oporności *aadE-sat4-aphA-3*, których organizacja genetyczna sugeruje, że został on nabyty przez *C. jejuni* od bakterii Gram-dodatnich. Zgrupowanie genów oporności *aadE-sat4-aphA-3* było początkowo opisane jako część transpozonu Tn5405 u gronkowców (12).

Geny, które determinują syntezę enzymów modyfikujących aminoglikozydy występują zazwyczaj na plazmidach i mogą być związane z transpozonami wielorakiej oporności. Ze szczepu *C. jejuni*, który charakteryzowała wieloraka oporność wyizolowano plazmid pCG8245, który zawierał 10 ORF (*Open Reading Frame*) kodujących enzymy inaktywujące aminoglikozydy u bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Na plazmidzie pCG8245 obok zgrupowania genów oporności *aadE-sat4-aphA-3* występowały dwa transpozony hybrydowe *Helicobacter pylori*: ISHp608 i IS606 (26).

## PODSUMOWANIE

W ostatnich latach obserwowany jest niepokojący wzrost liczby szczepów bakterii z rodzaju *Campylobacter* opornych na antybiotyki i chemioterapeutyki stosowane z wyboru w leczeniu kamylobakteriozy u ludzi. Jest to szczególnie groźne zjawisko, gdyż ery-

tromycyna i fluorochinolony są stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez te drobnoustroje.

Powszechne, nadmierne i często niewłaściwe stosowanie antybiotyków stało się przyczyną powstawania lekoopornych szczepów bakterii patogennych. Wynikiem tego jest brak skuteczności antybiotyków w leczeniu wielu infekcji. Jednak właściwa diagnostyka, rozważne stosowanie, monitorowanie oporności i przede wszystkim edukacja lekarzy i pacjentów może odwrócić skutki wcześniejszego nadużywania antybiotyków.

## PIŚMIENNICTWO

1. Friedman CR. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections In the United States and other industrialized nations, W: Nachamkin I, Blaser MJ *Campylobacter*. Wyd. 2 Washington; ASM Press 2000: 121–138.
2. Wardak S, Szych J. Występowanie wybranych genów zjadliwości w szczepach pałeczek *Campylobacter jejuni* izolowanych od ludzi na terenie Polski w latach 2003 – 2005. *Med Dośw Mikrobiol* 2006; 58: 217 – 222.
3. Dzierżanowska D, Rożynek E. Rola mikroaerofilnych pałeczek *Campylobacter jejuni/coli* w zakażeniach przewodu pokarmowego. *Post Mikrobiol* 1988; 27: 137–155.
4. Skirrow MB, Blaser MJ. Clinical aspects of *Campylobacter* infection. W: Nachamkin I, Blaser MJ. (red). *Campylobacter* 2nd edition. ASM Press, Washington, 2000; 69 – 89.
5. EFSA, the community summary report on trends and sources of zoonoses and zoonotic agents in the European Union in 2007, *The EFSA Journal* 2009; 223.
6. Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 27 sierpnia 2003 r
7. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny.
8. Krutkiewicz A. Kamylobakteriozy u ludzi i zwierząt. *Życie Weterynaryjne* 2008; 83 (4)
9. Wasyl D, Osek J. Monitorowanie występowania oporności na antybiotyki u szczepów *Salmonella* i *Campylobacter* izolowanych od zwierząt. *Życie Weterynaryjne* 2008; 83(2).
10. Grabowska A, Wszyńska A, Jagusztyn – Krynicka EK. Powrót chorób infekcyjnych: *Campylobacter* – nowy groźny ludzki enteropatogen. *Mikrobiologia Medycyna* 2004; 2 (39).
11. Dyrektywa 2003/99/WE Parlamentu Europejskiego i Rady
12. Alfredson DA, Korolik V. Antibiotic resistance and resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 277: 123 – 132.
13. Markiewicz Z, Kwiatkowski ZA. Bakterie antybiotyki lekooporność. Warszawa Wydawn. Naukowe PWN; 2006.

14. Payot S, Bolla JM, Corcoran D, i in. Mechanisms of fluoroquinolone and macrolide resistance in *Campylobacter* spp. *Microbes and Infection* 2006; 8: 1967-1971
15. Kurinčič M, Botteldoorn N, Herman L, i in. Mechanisms of erythromycin resistance of *Campylobacter* spp. isolated from food, animals and humans. *Int J Food Microbiol* 2007; 120: 186 – 190.
16. Krutkiewicz A, Klimuszko D. Mechanizmy oporności pałeczek *Campylobacter* spp. na chemioterapeutyki. *Post Mikrobiol* 2008; 47: 4: 489-495.
17. Corcoran D, Quinn T, Cotter L, i in. An investigation of the molecular mechanisms contributing to high-level erythromycin resistance in *Campylobacter*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 40-45.
18. Lucey B, Crowley D, Moloney P, i in. Integronlike structures in *Campylobacter* spp. of human and animal origin. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 50-5.
19. Hryniewicz W, Mészáros J. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Warszawa: Wydaw. Lek. PZWL; 2002.
20. 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 Agents Chemother* 1994; 38: 2917.
21. Dionisi AM, Luzzi I, Carattoli A. Identification of ciprofloxacin-resistance *Campylobacter jejuni* analysis of the *gyrA* by the LightCycler mutation assay. *Molec Cell Prob* 2004; 18:255-261.
22. Ge B, McDermott G, White DG, i in. Role of efflux pumps and topoisomerase mutations in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3347-3354.
23. Gibreel A, Sjogren E, Kaijser B, i in. Rapie emergencje of high-level resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni* associated with mutational changes in *gyrA* and *parC*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3276 – 3278.
24. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, i in. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3675 – 3681.
25. Wardak S, Szych J, Duda K. Wrażliwość na antybiotyki i chemioterapeutyki szczepów pałeczek *Campylobacter* sp. izolowanych od ludzi w latach 2005-2006 w regionie Bielsko-Bialskim. *Med Dośw Mikrobiol* 2007; 59 (1): 43-49.
26. Nirdnoy W, Mason CJ, Guerry P. Mosaic structure of a multiple-drug-resistant, conjugative plasmid from *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agent Chemother* 2005; 49: 2454 – 2459.

Otrzymano: 29.10.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 15.01.2010 r.

#### Adres do korespondencji

Mgr Katarzyna Rzewuska – Instytut Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63; 02 – 903 Warszawa; krzewuska@izz.waw.pl  
tel 022 55 09 614; 504 276 069

Dr Dorota Korsak - Instytut Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63; 02 – 903 Warszawa; d.korsak@uw.edu.pl ; tel 022 55 09 801

Dr Elżbieta Maćkiw - Instytut Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63; 02 – 903 Warszawa; emackiw@izz.waw.pl ; tel 022 55 09 801