

157938

T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MERSİN BÖLGESİNDE YAŞAYAN ÇOCUKLARDA *CAMPYLOBACTER*
UPSALIENSIS VE DİĞER *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI

Dr. Çilem YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Candan ÖZTÜRK

Tez No: 32.

MERSİN - 2004

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Mersin Bölgesinde Yaşayan Çocuklarda *Campylobacter upsaliensis* ve Diğer *Campylobacter* Türlerinin Görülme Sıklığı” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 01.12.2004

İmza

Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ
Mersin Üniversitesi
Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Candan ÖZTÜRK
Mersin Üniversitesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Öğretim Üyesi
Danışman-Jüri Üyesi

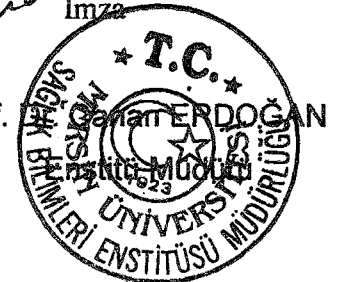
İmza

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL
Çukurova Üniversitesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

Bu tez,08/12/2004.....tarih ve 2004/35 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

İmza

Prof.



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her konuda yardımlarını ve desteğini gördüğüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam Sn. Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ' a, danışman hocam Sn. Doç. Dr. Candan ÖZTÜRK, başta olmak üzere hocalarım Sn. Doç. Dr. Gönül ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Nuran DELİALİOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Feza OTAĞ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Yardımlarını her zaman gördüğüm Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. K. Serdar DİKER'e, Dr. Catherine BYRNE, tezimin istatistiksel değerlendirmesini sırasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Arzu KANIK'a, çalışmalarımı yaparken sürekli destek ve yardımlarını gördüğüm Dr. Hamdi ERHAN, Ar.Gör. Seda TEZCAN ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında örneklerinin toplanması aşamasında büyük ilgi ve yardımlarından dolayı Mersin Devlet Hastanesi Tıbbi Parazitoloji bölümü sorumluları Dr. Hatice Kara, Dr. Pınar CENNET ve tüm personeline teşekkür ederim.

Tıp fakültesi eğitiminden bu güne sürekli desteğini gördüğüm sevgili eşim Doç. Dr. Altan YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2. 1. Tarihçe ve Sınıflandırma.....	6
2. 2. Morfoloji.....	8
2. 3. Kültür Özellikleri.....	9
2. 4. Biyokimyasal Özellikleri.....	10
2. 5. Antijenik Yapı.....	12
2. 6. Dirençlilik.....	13
2. 7. Yaptığı Hastalıklar.....	15
2. 8. Diğer <i>Campylobacter</i> Türleri.....	16
2. 9. Patogenez.....	19
2. 10. Laboratuvar Tanısı.....	19
2. 11. Tedavi.....	22
2. 12. Korunma.....	23
2. 13. Epidemiyoloji.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3. 1. Örneklerin Toplanması.....	27
3. 2. Örneklerin Taşınması ve Saklanması.....	27
3. 2. 1. Carry-Blair Besiyerinin (Oxoid CM 519) İçeriği.....	28
3. 2. 2. Carry-Blair Besiyerinin Hazırlanması.....	28
3. 3. Örneklerin ekilmesi için kullanılan besiyerleri.....	28
3. 3. 1. CCDA (Oxoid CM 739) İçeriği.....	28

3. 3. 2. CAT Selective Supplement (Oxoid SR 174 E) İçeriği.....	28
3. 3. 3. CCDA Besiyerinin Hazırlanması.....	28
3. 4. Örneklerin Ekilmesi.....	29
3. 5. İnkübasyon Şartları.....	29
3. 6. İdentifikasyon.....	29
3. 7. <i>Campylobacter</i> Tür Ayrımı.....	29
3. 8. Oksidaz testi.....	30
3. 9. Katalaz testi.....	30
3. 10. Hippurat Hidroliz Testi.....	31
3. 11. Tür Ayrımında Nalidiksik asit ve Sefalotin duyarlılık testi.....	31
3. 12. <i>Campylobacter</i> Suşlarının Saklanması.....	31
3. 13. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	31
3. 14. İstatistiksel Yöntem.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.4.1: CCDA besiyerinde <i>Campylobacter jejuni</i> 'nin görünümü	35
Şekil:4.2: Dışkı örneğinin sulu fuksinle boyanıp incelenmesinde saptanan martı kanadı şeklinde Gram (-)basiller.....	36
Şekil 4.3: Hippurat pozitif ve negatif <i>Campylobacter</i> suşu	36



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 1	İshale yol açan etkenler.....	2
Çizelge 2. 1	Superfamilya VI rRNA grupları.....	8
Çizelge 2. 2	<i>Campylobacter</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri.....	11
Çizelge 2. 3	<i>Campylobacter</i> türlerinin meydana getirdikleri infeksiyonların özellikleri.....	18
Çizelge 2. 4	<i>Campylobacter</i> türlerinin izolasyonda kullanılan besiyerleri.....	21
Çizelge 3.1	Dışkı Kültürlerinden İzole Edilen <i>Campylobacter</i> Suşlarının İdentifikasyonu.....	30
Çizelge 4. 1	Çalışmaya alınan ishallerli çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı ve oranları.....	33
Çizelge 4. 2	Çalışmaya katılan ishallerli çocukların yaş gruplarına göre dağılımı ve oranları.....	33
Çizelge 4. 3	Yaş gruplarına göre <i>Campylobacter</i> izolasyonu.....	34



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

EAggEC	Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
EHEC	Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
EPEC	Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
ETEC	Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
DMP	Dış membran proteini
CLDT	Sitoletal distending toksin
KBT	Kolera benzeri toksin
CCDA	Charcoal cefoperazone deoxycholate agar
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
TSI	Üç şekerli demir besiyeri

ÖZET

Mersin bölgesinde yaşayan çocuklarda ishal etkenleri arasında *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türlerinin sıklığını belirlemek için yapılan bu çalışmada, Şubat 2004 - Nisan 2004 tarihleri arasındaki üç aylık süre boyunca Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ile, Sağlık Bakanlığı Mersin Devlet Hastanesi'ne ishal şikayeti ile başvuran 0-14 yaş grubundaki 150 çocuk hastanın dışkı örnekleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda incelenmiştir.

Alınan dışkı örnekleri *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* izolasyonu için CAT supplementli CCDA besiyerine ekilmiş ve besiyerleri mikroaerofilik şartlarda hem 37°C'de hem de 42°C'de inkübe edilmiştir. 48-72 saat sonra oluşan tipik kolonilerden Gram negatif martı kanadı şeklindeki bakteriler, oksidaz ve katalaz özelliklerine, 37°C ile 42°C'de üreyebilme özelliklerine, hippuratu hidrolize edebilmelerine, nalidiksik asit ve sefalotine duyarlılıklarına göre tiplendirilmiştir.

150 çocuğa ait dışkı örneğinin 2'sinde (%1.33) *Campylobacter* türü izole edilmiştir. İzole edilen her iki *Campylobacter* türü de 0-2 yaş grubunda olmuştur.

İzole edilen her iki *Campylobacter* türünün 1'i (%0.66) *C. jejuni* ve 1'i (%0.66) *C. lari* olarak tiplendirilmiştir.

Dışkı örneklerinin hiçbirisinde *C. upsaliensis* izole edilememiştir.

Campylobacter 'lerin disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları araştırılmış, *C. jejuni* trimetoprim-sulfometaksazol, ampisilin ve sefaperozona dirençli, diğer antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur.

C. lari 'de ise trimetoprim-sulfometaksazol ve sefalotin dışındaki diğer antibiyotiklere duyarlılık gözlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, 0-14 yaş grubu arasındaki çocuklarda sık karşılaşılan bakteriyel ishal etkenlerinin önemli nedenlerinden olan *Campylobacter* türlerinin yol açtığı ishallerde daha fazla önem verilmesi ve yaz aylarında tanıda düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the frequency of *C. upsaliensis* and other *Campylobacter* species as the causative agent of the diarrhea of children on the region of Mersin. Between the February 2004 and April 2004, stool samples of 150 children (age between 0-14) were obtained from two different hospital. Stool samples were evaluated in Microbiology Laboratory of Mersin University Hospital.

Stool samples were placed onto CAT supplemented CCDA medium for isolation of the *C. upsaliensis* and other *Campylobacter* species. Mediums were incubated at both 37° C and 42° C in microaerophilic conditions. 48-72 hours later, sea gull's wing shaped typical Gram (-) bacteria colonies were typed according to the properties of oxidase or catalase production, multiplication at 37° C and 42° C, hippurate hidrolisation and nalidixic acid and Cephalotine susceptibility.

Campylobacter species were isolated from two (1.33 %) of the 150 stool samples. Both of them were isolated from the age group of 0-2 years. One of them was *C. jejuni* (0.66 %) and the other was *C. lari* (0.66 %). *C. upsaliensis* was not isolated from any of the stool samples.

Antibiotic susceptibility of this two species were evaluated with the method of disc diffusion. *C. jejuni* was resistant to trimetophrim-sulfometaksazole, ampicilin and sefaperazon and susceptible to other antibiotics. *C. lari* was resistant to all antibiotics other than trimetophrim-sulfometaksazole.

As a result, *Campylobacter* species are important causative agents of children diarrhea and must be remembered in the differential diagnosis in the summer months.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İshaller gelişmekte olan ÷lkeler için önemli bir sağlık sorunudur ve çocuk ölümlerinin de en önemli nedenidir. Halen gelişmekte olan ÷lkelerde çocuk ölümlerinin en önemli nedeni olan ishaller, gelişmiş olan ÷lkelerde de oldukça sık gör÷lmektedir.

Dünyada her yıl 5 yaşından küçük 3.2 milyon çocuk ishal nedeni ile yaşamını yitirmektedir. Asya, Afrika ve Güney Amerika'da akut ishal nedeniyle yılda beş milyondan fazla insanın ölmekte olduğu bildirilmektedir (1).

Amerika'da her çocuk için yılda 1-5 kez ishal atağı bildirilmekte ve ishaller yenidoğan dönemi sonrası önlenebilir bebek ölümlerinin %10'nu oluşturmaktadır. Amerika'da 1 yaşından küçük çocukların 14/1000'ü ve İngiltere'de 5 yaşından küçük çocukların 4.6/1000'si ishal nedeni ile hastanede tedavi altına alınmaktadırlar (2).

Bebek ölüm hızının %0.54 civarında olduğu ÷lkemizde bebek ve çocuk ölümlerinin %60'ına neden olan hastalıkların başında pnömoni ve ishal gibi hastalıklar gelmektedir. Bunun yanında 5 yaş altındaki çocuklarda ölüme yol açan infeksiyöz hastalıkların başında alt solunum yolu hastalıklarından sonra ishaller gelmektedir (3).

İshaller hipovolemik şoka ve sonuçta akut böbrek yetmezliğine yol açabildiği gibi çocuk gelişimini de engellemektedir.

Akut gelişen ishaller çocukluk çağında viral, bakteriyel, paraziter etkenler gibi nedenlerle oluşmaktadır (Çizelge 1. 1).

Çizelge 1. 1. İshale yol açan etkenler

Bakteri	Virus	Parazit	Metabolik Bozukluklar	Nutrisyonel Nedenler	Diğerleri
<i>Aeromonas spp.</i>	<i>Astrovirus</i>	<i>Cryptosporidium</i>	Çölyak hastalığı	(hiperosmolar süt formülleri)	Antibiyotik etkisi
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Calicivirus</i>	<i>Cyclospora</i>	Familyal klorür diyaresi	İnek sütü proteinine intolerans	
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Coronavirus</i>	<i>Entamoeba histolitica</i>	Disakkaridaz yetmezlikleri		
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Enteric adenovirus</i>	<i>Giardia lamblia</i>			
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Norwalk virüs</i>	<i>Isospora belli</i>			
<i>Escherichia coli</i>	<i>Rotavirus</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>			
<i>Salmonella</i>					
<i>Shigella</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i>					
<i>Vibrio cholerae</i>					
<i>Yersinia enterocolitica</i>					

Gelişmiş ülkelerdeki infeksiyöz kaynaklı ishal sırası ile virüsler, bakteriler ve parazitlerdir. Gelişmekte olan ülkelerde bu sıralama bakteriler, virüsler ve parazitler şeklindedir. Bakteriyel etkenler arasında *Escherichia coli* (*E. coli*), Enterotoksijenik *E. coli* (*ETEC*), Enteropatojenik *E. coli* (*EPEC*), Enterohemorajik *E. coli* (*EHEC*), Enteroinvaziv *E. coli* (*EIEC*), Enteroagregatif *E. coli* (*EAggEC*), *Salmonella*'lar, *Shigella*'lar,

Campylobacter 'ler, *Yersinia*'lar ve *Vibrio*'lar yer almaktadır (4). Gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan bakteriyel ishal etkeni *Campylobacter* 'lerdir. Gelişmekte olan ülkelerde, *Campylobacter*'ler %20'lere ulaşan bir oranda ishal etkeni olabilmekte ve sağlıklı kişilerin yüksek oranda taşıyıcı olduğu gözlenmektedir (5). Ülkemizde ishallerde *Campylobacter* görülme sıklığı %1 ile %10 arasında değişmektedir (6,7).

Hem hayvanlarda hem de insanlarda hastalık yapabilen *Campylobacter* türü bakterilerin insanlarda en sık olarak meydana getirdiği klinik tablo çoğu kez kendi kendini sınırlayan bir ishal tablosudur (2, 8).

Günümüzde pek çok ishal etkeni olmakla birlikte *Campylobacter* türü bakteriler ishallerde sıklıkla izole edilmektedir (9).

Campylobacter ailesi insanlarda farklı hastalık potansiyeline sahip türler içermekte ve tüm dünyada yaygın enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Campylobacter* türleri barsaklar dışında da sistemik bakteriyel enfeksiyonlara yol açabilmektedir (9).

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) ve *Campylobacter coli* (*C. coli*) 1970'lerden beri gastrointestinal enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmaktadır (10).

İshallerde görülen *Campylobacter* 'lerin yaklaşık %90'nını *C. jejuni* ve %5-10'unu *C. coli* oluştururken *Campylobacter upsaliensis* (*C. upsaliensis*) ise enfeksiyonların %1'den sorumlu tutulmaktadır (11). İmmün yetmezliği olan hastalarda, bebek ve yaşlılarda *Campylobacter*'ler bakteriyemi ve organ tutulumuna yol açabilmektedir. Kronik periton diyalizi hastalarında peritonit gelişebilmekte, komşuluk yolu ile kolesistit, pankreatit, sistite neden olmaktadır. Reaktif artrit (Reiter sendromu) gelişebilmekte ve HLA-B 27 doku antijeni (+) olanlarda reaktif artrit gelişme olasılığı daha fazla olmaktadır (12).

Tanısal yöntemler genellikle *C. jejuni* ve *C. coli* üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu nedenle çeşitli örneklerden *Campylobacter* türlerini ayırma işlemlerinde bazı selektif ortamların inhibitör etkinliğine bağlı olarak çocuklarda sistemik enfeksiyonlara neden olan *C. upsaliensis* tespit edilememektedir (13).

C. upsaliensis ve diğer *Campylobacter* türlerine insanlarda patojen bir etken olarak giderek artan bir önem verilmektedir (13).

Campylobacter enfeksiyonları her yaşta görülebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı 5 yaşın altındaki çocuklarda daha yüksektir. Hastalık yıl boyu görülebilmekle birlikte yaz ve yaz sonu daha sık rastlanmaktadır (5).

Campylobacter türlerinin insanlara bulaşması, bu bakterilerin hayvanlarda da infeksiyon yapması ve hayvanlarda taşıyıcılığın olması ile hayvan kesimi sırasında kontamine olan etlerin az pişirilmesi nedeniyle bu etler aracılığı ile olmaktadır. İnfekte hayvanlar çevreyi de kontamine edebilirler bu şekilde bulaşmış su ve besinler yolu ile de geçişler olabilmektedir. Özellikle evde beslenen kedi ve köpeklerden geçiş olabilmektedir (14).

Campylobacter türlerinin geçiş yolu çoğu kez kontamine yiyecek ve su ile olmakla birlikte *C. upsaliensis* asıl kaynağını kedi ve köpek gibi evcil hayvanlar oluşturmaktadır. Bu nedenle kedi ve köpekle yakın teması olan çocuklar özellikle *C. upsaliensis* için risk grubunu oluşturmaktadır (13).

C. upsaliensis ilk olarak 1983 yılında Sandestedt ve arkadaşları tarafından, İsveç'te ishalleri ve ishalsiz köpeklerden izole edilmiş olmasına rağmen o dönemde insanlarda hastalık oluşturması ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır (15).

Avustralya'da Steele ve arkadaşları tarafından 1985 yılında ishalleri çocuklardan katalaz negatif veya zayıf pozitif yeni bir *Campylobacter* türü izole edilmiştir (16).

Megrau ve Bonnet tarafından 1986 yılında Fransa'da ishalleri 5 çocuktan yeni bir *Campylobacter* türü izole edildiği bildirilmiştir (17).

Sandest, 1986 yılında diğer araştırmacılar tarafından izole edilen katalaz negatif veya zayıf pozitif *Campylobacter* türünü *C.upsaliensis* olarak adlandırmış, *C. upsaliensis*'in özellikle çocuklarda gastroenterit ve bakteriyemi etkeni olduğunu, fırsatçı enfeksiyonlara yol açtığını bildirmiştir (17).

Lastovica ve arkadaşları Kuzey Afrika'da ishalleri çocuk hastaların kan kültürlerinden *C. upsaliensis* izole etmişlerdir (18).

Yapmış olduğumuz literatür taramalarında ülkemizde *C. upsaliensis* ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Klinik örneklerde bakteriyel ishal etkenlerinin belirlenmesi gelişmiş laboratuvar olanaklarına ihtiyaç duyduğundan ve pahalı olduğundan rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında ishalleri olgulardan ancak belirli bakteriler izole edilebilmektedir.

Üremeleri için özel besiyerleri, uygun ısı ve mikroaerofilik koşullar gerektiğinden *Campylobacter*'lerin rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında izolasyonunda güçlük çekilmektedir (19).

C. upsaliensis ve diğer *Campylobacter* türleri için kullanılan izolasyon yöntemleri laboratuvarımızda rutin uygulama içinde yer almamaktadır.

Çocukluk çağı ishallerinin önemli bir sağlık sorunu olduğu ülkemizde bu konuyla ilgili epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır. Bu araştırmalara katkıda bulunmak amacıyla yapılan bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Sağlık Bakanlığı Mersin Devlet Hastanesi'ne ishal şikayeti ile başvuran çocuk hastaların dışkı örnekleri incelenmiş ve ülkemizde önemli halk sağlığı problemi olmaya devam eden çocukluk çağı ishallerinde;

1. *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türlerinin Mersin bölgesinde görülme sıklığının saptanması,
2. İzole edilen *Campylobacter*'lerin biyokimyasal özelliklerinin araştırılarak *Campylobacter* türlerinin tiplendirilmesi,
3. İzole edilen *Campylobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak direnç profillerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Campylobacteriosis yaygın bir zoonoz olup vahşi ve evcil hayvanlarda intestinal ve genital sistem enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte kommensal olarak da bulunabilmektedir (20).

Campylobacter türleri tüm dünyada insana ait en yaygın bakteriyel etkenler arasında yer almakta, intestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonlara yol açmaktadır (21)

Tanı yöntemlerinin ve kullanılan besiyerlerinin yetersizliği nedeniyle insanda enterik hastalık etkeni olarak *Campylobacter* 'lerin rolü 1970'li yıllara dek tam olarak belirlenememiştir (22).

C. upsaliensis köpek, kedi ve insanlarda bulunmaktadır. Etkenin ishalleri köpek ve kedilerden izolasyon oranı ishalleri olmayanlara göre daha yüksektir ve hastalık diğer *Campylobacter* türlerinin enfeksiyonlarına benzer bir klinik tablo ile ortaya çıkar, ancak *C. upsaliensis* 'in oluşturduğu enfeksiyonlar daha şiddetli ve ağır seyretmektedir (23).

2. 1. Tarihçe ve Sınıflandırma

Uzun yıllar *Vibrio* genusu içinde yer almış olan mikroaerofilik *Campylobacter* 'ler kültür karakterleri ve DNA'larındaki Guanin-Sitozin sıralanışlarındaki farklılıktan dolayı *Vibrio* genusundan çıkarılarak *Campylobacter* cinsi içerisinde sınıflandırılmışlardır. *Campylobacter* cinsinin adı Yunanca virgül şeklindeki bakteri anlamına gelmektedir. *Campylobacter* ilk defa 1909 yılında İngiliz veteriner hekimler Mac Fadyean ve Stockman tarafından düşük yapan bir koyunun plasenta ve fetusundan izole edilmiştir. *Vibrio fetus* (*V. fetus*) tarafından oluşturulan ilk insan enfeksiyonu 1947 yılında enfeksiyöz abortus yapan gebe bir kadının kan kültürlerinden üretilmiştir. Sonraki yıllarda kan, BOS, eklem sıvısı, endovasküler doku ve apse kavitelelerinden az sayıda izolasyon yapılmıştır (24).

King 1957 yılında akut ishalleri çocukların kan kültürlerinden izole ettiği *Vibriolar* 'ın birbirine benzemediğini bildirmiş ve 37°C ve 42°C'de üreyebilen ikinci grubu "related vibrio" olarak adlandırmıştır. Araştırmacı "related vibrio" ların ishalleri hastaların kanlarından izole edildiğini ve akut ishal nedeni olduklarını, ancak yavaş üredikleri için dışkı örneklerinden izole edilemediğini ileri sürmüştür (24).

Dekeyser ve arkadaşları 1972 yılında dışkı kültüründen “*related vibrio*”ları filtrasyon tekniği ile 0.65 µm milipor filtre ve antibiyotikli besiyerinden izole etmişlerdir (25).

Vibrio (Campylobacter) jejuni ilk kez 1972’de insan dışkısından filtrasyon tekniği ile izole edilmiştir (25).

Skirrow, 1977 yılında filtrasyon tekniğini kullanmadan selektif izolasyon yöntemi geliştirmiştir (8).

Veron ve Chatlain 1973 yılında *V. fetus* ve “*related vibrio*” ların biyokimyasal özelliklerinin *Vibrionaceae* ailesinden farklı olduğunu tanımlamışlar ve *Campylobacter* adında yeni bir cins olmasını önermişlerdir. “*Related vibrio*” denilen bakteriler *C. jejuni* ve *C. coli*, *V. fetus* denilen bakteri de *C. fetus subsp. fetus* olarak adlandırılmıştır (26).

Campylobacter ’lerin vibriolar içinde sınıflandırımı karışıklığa yol açtığından son on yılda *Campylobacter* sınıflandırılması yeniden gözden geçirilmiştir. Sınıflandırmada moleküler yöntemlerin özellikle 16S rRNA dizilimlerinin kullanılması ile *Campylobacter* ’ler ve *Campylobacter* ’lerle ilişkili diğer bakteriler *Campylobacteriaceae* ailesi içinde sınıflandırılmaya başlanmıştır. Bu ailede *Campylobacter* cinsinden başka *Arcobacter* cinsi de bulunmaktadır (26).

Vandemme ve arkadaşları DNA-RNA hibridizasyon, 16 S ribozomal RNA sekans analizlerini ve immün tiplendirme tekniklerini kullanılarak *Campylobacter* ve ilişkili organizmaların “*rRNA superfamily VI*” adlı yeni bir filogenetik gruba dahil olduğunu belirtmişlerdir (24).

Çizelge 2.1. Superfamilya VI rRNA grupları

RNA Grup I (Gerçek <i>Campylobacter</i> türlerini içerir)	RNA Grup II (<i>Arcobacter</i> türlerini içerir)	RNA Grup III (<i>Helicobacter</i> türlerini içerir)
<i>C. gracili</i> <i>C. helveticus</i> <i>C. hyoilei</i> <i>C. hyointestinalis</i> <i>C. jejuni</i> <i>C. mucolasis</i> <i>C. rectus</i> <i>C. lari</i> <i>C. spoturum</i> <i>C. upsaliensis</i> <i>C. coli</i> <i>C. fetus</i>	<i>A. butzleri</i> <i>A. cryaerophilus</i> <i>A. nitrofigilis</i> <i>A. skirewii</i>	<i>H. pylorii</i> <i>H. acinonyx</i> <i>H. bilis</i> <i>H. bizzozeronii</i> <i>H. canis</i> <i>H. pullorum</i> <i>H. cinadei</i> <i>H. felis</i> <i>H. fenneliae</i> <i>H. hepaticus</i> <i>H. musteale</i> <i>H. pametensis</i> <i>Gastrospilurum hominis</i> <i>Flexispira rappini</i> <i>Wolinella succinogenes</i> <i>İsimplendirilemeyen CLO-3</i> <i>(Campylobacter like organisms)</i>

2. 2. Morfoloji

Campylobacter türü bakteriler Gram negatif, virgül biçiminde kıvrık, çomak şeklinde 0.5-5 mikrometre uzunluğunda, 0.2-0.5 mikrometre genişliğinde, hareketli, sporsuz, aside dirençsiz, mikroaerofilik üreyen, S veya spiral şeklindeki basillerdir. İnfekte dokularda virgül veya S şeklinde görülür ve çoğu kez uçan martıya benzetilir. Virgül şeklindeki bakterinin tek kirpiği varken, S şeklindeki bakterinin her iki kutbunda birer kirpiği vardır. Taze preparatlarda karanlık alan mikroskopunda tirbüşon tarzında hızlı hareketleri tipiktir. Alkale metilen mavisi, kristal viyole ve karbol fuksin ile iyi boyanırlar. Nükleik asitteki guanin+sitozin/DNA oranı %28-38'dir (2).

2. 3. Kültür Özellikleri

Campylobacter'ler mikroaerofilik ve kapnofiliktirler. En iyi %5 O₂, %10 CO₂ ve %8 N₂ içeren ortamlarda ürerler. Anaerobik jarların havasının alınarak yerine N₂ karışımının verilmesi veya Campy-Pack mikroaerofilik sistem ya da katalizörsüz Gas-Pack anaerobik sistem kitlerinin kullanılması üreme için uygun koşulları sağlar. *C. upsaliensis*'de dahil olmak üzere tüm *Campylobacter* 'ler 37°C'de ürerler. *Campylobacter* gastroenteritlerinin iki önemli etkeni *C. jejuni* ve *C. coli* ise en iyi 42°C'de üremektedir. Dışkı florasında bulunan diğer bakterilerin üremesi 42°C'de baskılandığından *Campylobacter*'lerin izolasyonu kolaylaşır. Sıklıkla sistemik infeksiyonlara yol açması nedeni ile *Campylobacter* türleri içinde önemli bir yere sahip olan *C. fetus* 42°C'de üremez (27).

Campylobacter izolasyonu için içerikleri benzeyen kanlı, antibiyotikli besiyerleri ve bunların değiştirilmiş şekilleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Dışkı örneklerinden *Campylobacter* izolasyonunu kolaylaştırmak için inkübasyon ısısının 42°C olması; bakteriyel florayı baskılayan selektif besiyerlerinin veya filtrasyon yönteminin kullanılması önerilir. *Campylobacter* türleri steril vücut sıvılarından, örneğin kandan da izole edilebilmektedir. Şüpheli durumlarda inkübasyon iki haftaya dek uzatılmalıdır (28).

Campylobacter kolonileri ekimden 24-48 saat sonra gözle görülebilir hale gelirler. Gri, yassı, düzensiz, mukoid görünümlü kolonilerdir. Ekim hattı boyunca yayılma özelliği gösterirler (24).

Campylobacter 'ler mukozal yüzeylere ilgi duyan mikroorganizmalar olduklarından eküvyonlar kullanılarak rektal sürüntü ile alınan örneklerde *Campylobacter* izolasyon şansı daha yüksektir. *Campylobacter* 'lerin, dışkı örneklerinin taşınması işlemi sırasında canlılıklarını daha uzun süre korumaları amacı ile taşıyıcı besiyerleri hazırlanmıştır. Carry-Blair taşıyıcı besiyerinin *Campylobacter* 'lerin yaşam sürelerini uzatarak izolasyon şansını artırdığı bildirilmektedir (29, 30).

Campylobacter türleri virgül, spiral, S formunda ya da iki bakterinin uçuca gelmesiyle oluşan karakteristik "martı kanadı" görünümünde olan, uca gittikçe incelen eğri çomaklardır. İnfekte olduklarında virgül formundayken laboratuvar koşullarında filamentöz veya kokoid formda olurlar. Taze kültürlerde spiral form daha belirgin

eskimiş kùltùrlerde havayla temastan dolayk kokoid form ağırlıklk olarak gùrùnùr. Zıt boya olarak safranin ile en az 10 dakika muamele edilirse daha iyi boyanırlar (2,14).

Campylobacter'ler polar flagellaları yardımı ile tipik "turbùson" benzeri çok hızlı ok atılması tarzında hareket ederler. Bu hareket en iyi faz kontrast veya karanlık alan mikroskopunda gùrùlùr. Flagellası kılıfsızdır. Bakterinin bu turbùson benzeri hareketi mukusu geçerek müköz membrana kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. *Campylobacter*'lerde 4-7 nm boyutlarında fimbria varlığı gùsterilmiřtir. Besiyerine safra tuzları katıldığında fimbria oluşumu artmaktadır. Fimbriaların virùlansda rol oynadığı dùřùnùlmektedir (24).

2. 4. Biyokimyasal Özellikleri

Oksidaz ve katalaz reaksiyonları pozitifdir. Karbonhidratları oksidatif ve fermentatif olarak kullanmazlar. %1 glisin ve %3.5 NaCl varlığında üreyebilme, TSI agarda H₂S üretimi, nitrat redüksiyonu, hippurat hidrolizi, nalidiksik asit ve sefalotin duyarlılık testleri identifikasyon için yararlı testlerdir. *C. jejuni* hippurat hidrolizi yapabilmesi, *C. fetus* ise 25°C ve 37°C'de ürerken 42°C'de üreyememesi ile diğer türlerden ayrılır. *Campylobacter* türlerinin biyokimyasal özellikleri Çizelge 3.2'de gùrùlmektedir. (24).

Çizelge 2. 2. *Campylobacter* türlerinin biyokimyasal özellikleri (32, 39)

Tür veya Alt Tür	Katalaz	Nitrat redüksiyonu	Nitrit redüksiyonu	H ₂ gereksinimi	TSI'de H ₂ S	Hippurat hidrolizi	indoksil asetat hidrolizi	Üreme				Duyarlılık	
								25° C	42° C	%3.5 NaCl	%1 Glisin	Nalidiksik asit	Sefalotin
<i>C. jejuni subspjejuni</i>	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	S	R
<i>C. jejuni subsp doylei</i>	d	-	-	-	-	d	+	-	-	-	+	S	S
<i>C. coli</i>	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	S	R
<i>C. fetus subsp fetus</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	d	S
<i>C. fetus subsp verealis</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	R	S
<i>C. lari</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	R	R
<i>C. upsaliensis</i>	z	+	-	-	-	-	+	-	+	-	d	S	S
<i>C. hyointestinalis</i>	+	+	-	d	+	-	-	+	+	-	+	R	S
<i>C. sputorum biovar sputorum</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	S	S
<i>C. sputorum biovar bubulus</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	R	S
<i>C. sputorum biovar fecalis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	R	S
<i>C. helveticus</i>	-	+	-	-	-	-	+	-	+	d	d	S	S
<i>C. mucosalis</i>	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	R	S
<i>C. concisus</i>	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	R	R
<i>C. curvus</i>	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	S	?
<i>C. rectus</i>	-	+	+	+	+	-	+	-	z	-	+	S	?
<i>C. showae</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	d	R	S
<i>C. gracilis</i>	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	S	R
<i>C. hyoilei</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	S	R

d : Değişken

z : Zayıf

R : Dirençli

S : Duyarlı

Lior ve arkadaşlarının 1984'de *C. jejuni*, *C. coli* ve *C. lari*'in biyotiplendirmesi için yaptıkları şema günümüzde hala kullanılmaktadır.

Bu şemaya göre:

1. Hippurat hidrolizi
2. Hızlı H₂S testi
3. Katalaz testi
4. DNA hidroliz testi
5. Nalidiksik asite dirençlilik

Trietilenamin N-oksit dihidrat varlığında üreyebilme özellikleri araştırılarak biyotiplendirme yapılmaktadır (31).

Lior ve arkadaşları insan ve insan dışı kaynaklardan izole ettikleri *Campylobacter* suşunu bu şemaya göre tiplendirmişlerdir. *C. jejuni*'nin biyotip 1-2-3-4 olmak üzere dört biyotipi, *C. coli*'nin biyotip 1 ve 2 olmak üzere iki biyotipi ve *C. laridis*'in de 2 biyotipi olduğunu göstermişlerdir. Bu şema tüm *Campylobacter* lerin biyotiplendirmesinde kullanılmaktadır. Hippurat hidrolizi sadece *C. jejuni*'de pozitifdir (32).

2. 5. Antijenik Yapı

Campylobacter türlerinin antijenik yapısı tam olarak belirlenememiştir. Gram negatif bakterilerde bulunan ısıya dirençli, "O" somatik hücre duvarı antijeni ve ısıya duyarlı kirpik "H" antijenleri bulunur.

Campylobacter türlerinin serotiplendirmesi epidemiyolojik çalışmalarda önem kazanmakta, izolatlar arasında ilişki kurulmasını sağlamakta, salgınların yaygınlığının belirlenmesi ve *Campylobacter* infeksiyonlarının ve bulaşma yollarının tespit edilmesinde yararlı olmaktadır. Serotiplendirmede iki yöntem kullanılmaktadır. Bugün en iyi bilinen ve yaygın kullanılan tiplendirme yöntemleri Penner ve Hennesay tarafından tanımlanmış olan (ısıya dirençli) HS antijenik yöntemler ile Lior ve arkadaşları tarafından tanımlanmış (ısıya duyarlı) HL antijenik yöntemlerdir (33).

Penner yöntemi ile indirekt hemagglütinasyon tekniği kullanılarak eriyebilen, ısıya dirençli lipopolisakkarit antijenler identifiye edilirken, Lior yönteminde ise lam agglütinasyonu yapılır ve ısıya duyarlı antijenleri tespit etmek için spesifik absorbe antiserumlar kullanılarak, canlı bakterilerin tiplendirilmesi yapılır (33).

Campylobacter türlerinin majör antijeni hücre duvarının lipopolisakkaritidir. *C. jejuni*'nin lipopolisakariti düşük moleküler ağırlıkta ve heterojen yapıdadır. *C. fetus*'ta

polisakarit O antijen zinciri orta uzunlukta ve homojen niteliktedir. *C. fetus*'un yüzey yapısı diğer *Campylobacter* türlerinden farklıdır. "Cristalline " bir kafes şeklinde hücre yüzeyini kaplayan proteinler, mikrokapsül veya S-layer olarak tanımlanmaktadır (34).

Protein kapsül kompleman C3b'ye bağlanmayı zayıflatarak defektif opsonizasyona ve serum direncine yol açar. *C. fetus* bu nedenle sık olarak bakteriyemik ve sistemik enfeksiyonlara yol açar (34).

Campylobacter türlerinin flagellaları önemli yüzey antijeni içermektedir. Bu flagellalara flagellin adı verilir. Flagellin'ler 57.000-60.000 dalton molekül ağırlığında olan bir proteinden oluşmuş antijenik yapıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda flagellası ve bu yüzden motilitesi değişikliğe uğramış varyant suşlarının enfeksiyon oluşturmadığı görülmüştür. *Campylobacter* enfeksiyonları sırasında flagelline karşı intestinal (IgA) ve serum antikorlarının (IgM, IgG) oluştuğu gözlenmiş ve *Campylobacter* enfeksiyonlarından sonra oluşan immünitinin de flagellaya bağlı olduğu bildirilmiştir. Flagellinin hastalık oluşturmadaki rolü ve flagelline karşı gelişen immün yanıtın koruyuculuğu *Campylobacter* enfeksiyonlarının önlenmesi için araştırılmaktadır (35).

Campylobacter türlerinin 60.000-70.000 dalton molekül ağırlığında enterotoksini ve sitotoksini bulunmaktadır. Enterotoksin 56°C'de 1 saat veya 96°C'de 10 dakikada inaktive olmaktadır. Sitotoksin ise 100°C'de 30 dakikada inaktive olmaktadır (35).

Campylobacter enfeksiyonlarından sonra IgA, IgG ve IgM tipi spesifik antikorlar oluşmaktadır. Erken dönemde oluşan ilk antikor IgM tipindedir. Daha sonra oluşan bu antikorlar 1-2 hafta içinde kaybolmaktadır. IgG ve IgA tipi antikorlar daha geç ortaya çıkmakta birkaç ay veya birkaç yıl yüksek titrede serumda saptanabilmektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada yaş büyüdükçe *Campylobacter* enfeksiyonunun azaldığı buna karşın spesifik antikor prevalansının arttığı gösterilmiştir (24).

Tüm *Campylobacter* enfeksiyonları hastalık oluşturmamaktadır. İnce barsağa ulaşan mikroorganizma miktarı ve alınan patojene karşı konağın spesifik immünitésinin hastalık oluşup oluşmamasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (24).

Campylobacter suşlarının virülansını etkileyen sitotoksin, enterotoksin, invazivlik ve aderans özellikleri vardır. *Campylobacter*'lerin en iyi belirlenen virülans determinanı kirpikleridir. Flagella FlaA ve FlaB olmak üzere birbiri ile yakından ilgili iki proteinden oluşur. *Campylobacter*'lerin spiral şekli ve kirpiklerinin varlığı *Campylobacter*'lere viskoz ortamlarda hızlı hareket yeteneği verir. Yoğun viskoz

ortamlar *Campylobacter*'lerin daha uzun süre hareketli kalmasına olanak sağlar. Bu durum barsak epitel yüzeyinde mukusa penetrasyonunu kolaylaştırır. Bakteri kirpiği ile ince ve kalın barsakta müköz çizgi üzerinde kolonize olarak kalabilir. *Campylobacter*'lerin kirpiklerinin adezyon, kolonizasyon ve invazyon için gerekli olduğu gösterilmiştir (36).

Barsak dokusuna kolonizasyon için adezyon ve invazyon gerekli değil iken, hücreye invazyon için adezyon gereklidir. Lipopolisakkaritin ve dış membran proteinlerinin (DMP) birer adezin oldukları bilinmektedir. Lipopolisakkarit bir virülans faktörüdür. Patolojik olaylara bir çok katkısı vardır. Fagositlerde öldürülmeye direnç gösterir. Barsak epiteline de toksik etkisi bulunmaktadır (37).

C. fetus suşlarında hücre yüzeyini antijenik yapıda bir protein tabaka kaplar, *C. fetus*'u serumun bakterisidal etkisinden ve fagositozdan koruyan protein yapı komplemanın (3b) bağlanmasını önler ve opsonizasyonu bozar. Enterit etkeni diğer *Campylobacter* suşlarında bulunmayan bu protein tabaka *C. fetus* suşlarının barsak dışında yayılmasını sağlayan ana virülans faktörüdür (34).

Bakterilerin ortamdaki demiri kapabilmek için oluşturdukları moleküler yapılar olan sideroforların *Campylobacter*'ler tarafından yapılabildiği gösterilememiştir ancak ortamdaki sideroforları kullanma yetenekleri vardır. Ferritin üretimi *C. jejuni*'nin konağa kolonizasyonunu kolaylaştırır ve oksijen yoğunluğunun fazla olduğu ortamlarda bakteriyi korumaya yardımcı olur. Ortamdaki demirin bakterinin üremesinde, şeklinde ve dış membran proteinlerinin yapımında rolü vardır. Düşük demir konsantrasyonlu ortamlarda bakterilerin şekli değişir, uzunlukları artar, filamentöz yapıya dönerler (38).

Campylobacter'lerin kolera benzeri toksin ve çeşitli sitotoksinler ürettiği gösterilmiştir. Kolera benzeri toksin (KBT), *Escherichia coli* (*E. coli*) labil toksin ve *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*) kolera toksini ile çapraz reaksiyonlar verir. Bu toksin barsak mukozasında adenilat siklaz aktivitesini uyararak sekretuar ishale yol açar. *C. jejuni*, *C. coli*'den daha çok KBT üretir (39).

Campylobacter'lerde çeşitli sitokinlerin varlığı bilinmektedir. Sitoletal distenting toksin (CLDT), Shigella benzeri toksin ve hemolizinler tanımlanmıştır. Bunlar içinde en yaygın olanı CLDT'dir. Salgılanan bu sitokinlerin *Campylobacter* türlerinin oluşturduğu infeksiyonların patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (40).

2. 6. Dirençlilik

Campylobacter'ler su, dışkı, idrar ve sütte 4°C'de haftalarca, 25°C'de ise en fazla birkaç gün yaşayabilirler. *Campylobacter*'ler asitlere dayanıksızdır. pH 2.3'den düşük ortamlarda 5 dakikadan uzun süre yaşayamaz. Nötral ve alkali ortamlarda özellikle safrada 37°C'de üç ay kadar canlı kalabilir ve çoğalabilir. *Campylobacter* türleri doğrudan güneş ışınlarına, kuruluğa ve dondurucu soğuğa dayanıksızdır. Isıya kısmen duyarlıdır, 60°C' de beş dakikada ölürlür. Güneş ışınları, kuruluk ve bazı kimyasal maddeler karşısında kolaylıkla harap olurlar. Suların dezenfeksiyonu için kullanılan yoğunluktaki klor ve türevleri de *Campylobacter* 'lere karşı etkilidir. *Campylobacter* 'ler ampisiline, tetrasikline ve kanamisine %10-15 oranında dirençlidir. Genellikle kloramfenikole, eritromisine, gentamisine, furazilidona, nalidiksik asite ve florokinolonlara duyarlıdır (24).

2.7. Yaptığı Hastalıklar

Campylobacter 'ler akut enterit, bakteriyemi ve barsak dışında derin odak infeksiyonlarına yol açmaktadır. *Campylobacter* türleri insanda intestinal ve ekstraintestinal form olmak üzere iki temel klinik tablo meydana getirmektedir.

Campylobacter 'lerin neden olduğu ishallerin inkübasyon süresi iki ile on bir gün arasındadır. Organizmaya giren bakteri sayısı bu süreyi etkilemektedir. *C. jejuni* 'nin infeksiyon oluşturması için 10-1000 mikroorganizma yeterlidir. *Campylobacter* ishallerindeki bulgu ve belirtiler diğer invaziv özellikteki barsak patojenlerinin yaptığı hastalıklardaki belirtilerden önemli bir ayrıcalık göstermez. 12-24 saatlik bir prodromal dönemi vardır Bu dönemde hastalarda, ateş, baş ağrısı, miyalji ve kırıklık şikayetleri bulunur. Prodromal dönemden sonra intestinal belirtiler görülmeye başlar. En yaygın klinik bulgular ishal, ateş ve abdominal ağrıdır. Abdominal ağrı genellikle kramp şeklindedir ve defakasyonla oluşur. Kusma ve tenesmus da görülebilir. Hastalarda hafif ishalden ağır sulu ishale veya bol kanlı ishale kadar değişen belirtiler görülür. Dışkılama sayısı günde sekiz veya daha fazla olabilir. Çocuklarda dışkıda kana daha çok rastlanır ve yüksek ateş konvülsiyonlara neden olabilir. İnfeksiyon sıklıkla kendiliğinden sınırlanır ve 5-7 günde iyileşme olur. Mikroorganizma hastaların nekahat döneminde iki hafta bir ay süreyle dışkı ile atılır. Tedavi edilmemiş hastalarda %5-10 oranında relapslar görülebilir (14, 24).

Ekstraintestinal form ise, *Campylobacter* enteritinin barsak dışı komplikasyonları ile seyreder. Bunlar; geçici veya persistan bakteriyemi, sepsis,

rekürrent kolitis, biliyer atrezi, obstrüktif sarılık, akut kolesistit, bronşiyolit, Gullian-Barre sendromu, hemolitik üremik sendrom, interstisyel nefrit, IgA nefropatisi, reaktif artrit, bursit, üriner sistem infeksiyonları, menenjit, endokardit, perikardit, peritonit, eritema nodozum, pankreatit, abortus, neonatal sepsis gibi barsak dışı komplikasyonları vardır. *Campylobacter* infeksiyonlarının Gullian-Barre sendromu ile birlikteliği bulunabilmektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekte, ancak *Campylobacter* antijeni ile sinir dokusu komponentleri arasında çapraz reaksiyon olabileceği ileri sürülmektedir (41).

Campylobacter bakteriyemisi yaygın bir hastalık değildir. Daha çok fırsatçı bakteri olarak tanımlanan *C. fetus* türünün neden olduğu, vücut direnci azalmış, bağışıklık sistemi zayıflamış hastalar, AIDS'li hastalar ve yaşlılarda meydana gelen barsak dışı infeksiyondur (42).

Campylobacter'lerin neden olduğu bakteriyemi üç klinik seyirde görülebilir.

1. Geçici bakteriyemi; sağlıklı veya baskılanmış konaklarda *Campylobacter* enteritini takiben olur. Genellikle kendiliğinden düzelir, özel tedavi gerektirmez.
2. Uzamış bakteriyemi; dirençli suşlarla infekte hastalarda ortaya çıkabilir ve antibakteriyel tedavi ile düzelir.
3. Devam eden bakteriyemi; immünsuprese hastalarda meydana gelir, bazı olgularda bakteriyemi tekrarlayabilir ve antibakteriyel tedaviye uzun süre devam etmek gerekir (43).

2. 8. Diğer *Campylobacter* Türleri;

C. jejuni, bakteriyemisi çok nadir olarak daha sıklıkla çocuk ve yaşlılarda görülür. Bakteriyemi intestinal infeksiyonlu olguların 1.5/1000'inde görülür (32).

C. upsaliensis, ishal, bakteriyemi etkenidir (13).

C. fetus, bakteriyemi ayrıca meninks, plevra boşluğu, akciğerler, eklemler, perikard ve peritonun lokalize hastalıklarına sebep olabilir (42).

C. lari, insanlarda ishal ve nadiren üriner enfeksiyonu meydana getirir (44).

C. sputorum, insan ağız florasında yer alır, akciğer, tonsiller, skrotal ve kasık abseleriyle ilişkili bulunmuştur (45).

C. concisus., primer olarak gingivitis ve peridontitis hastalardan izole edilmiştir. Bakteriyemi, ayak ülseri, üst ve alt gastrointestinal sistem infeksiyonları olan hastalardan da izole edilmişlerdir (46).

C. mucosalis, çocuklarda gastroenterit etkeni olarak izole edilmiştir (47).

C. helveticus, evcil kedi ve köpeklerde bulunmuştur (48).

Campylobacter infeksiyonlarına bağlı ölüm sık gözlenmemektedir. Yaşlılarda bebeklerde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda bakteriyemi gelişme riski artmakta ve infeksiyonun ikinci haftasında IgA başta olmak üzere serum IgG, IgM düzeyleri artmaktadır (49).



Çizelge 2.3. *Campylobacter* türlerinin meydana getirdikleri infeksiyonların özellikleri

Özellikler	Barsak infeksiyonları	Barsak dışı infeksiyonları
Asıl etken	<i>C.jejuni</i>	<i>C.fetus</i>
Diğer etkenler	<i>C.coli</i> <i>C.lari</i> <i>C.fetus</i> <i>C.upsaliensis</i>	<i>C.jejuni</i> <i>C.coli</i> <i>C.lari</i> <i>C.hyointestinalis</i> <i>C.mucosalis</i>
Virulans faktörleri	Enterotoksin Sitotoksin	Hücre yüzeyini kaplayan, fagositozdan koruyan antijenik bir protein tabaka
İnkübasyon süresi	1-7 gün (Alınan doza, virülansa, konağın durumuna göre değişir)	?
İnfeksiyon tipi	Enterit Kolit	Bakteriyemi Derin odak infeksiyonları (Endokardit, perikardit, SSS infeksiyonları, artrit, peritonit, osteomyelit, artrit, ampiyem, idrar yolu infeksiyonları, kolesistit)
Komplikasyon	Reaktif artrit (HLA-B27 antijeni olanlarda) Guillan-Barre sendromu	Hamilelerde ölü doğum, Bakteriyemi, endokarditte ve perikarditte tromboflebit gelişmesi
Prognoz	Ortalama 1-7 günde iyileşme	İnfeksiyon tipi, konağın bağışıklık sistemi ve suşun virülansına bağlı olarak değişir
Laboratuvar tanı	Dışkı örneklerinin direkt mikroskopisi ve mikroaerofil ortamda, 42 °C'de dışkı kültürü	
Tedavi	Sıvı-elektrolit açığı düzeltilmeli, gerektiğinde antibiyotik tedavisi	Uygun antibiyotik tedavisi ve semptomatik tedavi

2. 9. Patogenez

Campylobacter türlerinin enterik hastalık oluşturmasının patogenezini tam olarak anlayamamıştır. Ağız yolu ile *Campylobacter* 'lerin alınmasından sonra infeksiyon gelişip gelişmeyeceği ve inkübasyon süresi, alınan mikroorganizma sayısına bağlı olarak değişmektedir (2).

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda 500 mikroorganizmanın alınmasından sonra hastalık gözlenmiştir. Ancak 10.000 altında mikroorganizmanın hastalık oluşturması nadirdir. Konak organizmanın duyarlılığı ve suşun virülansı da önemlidir. *Campylobacter* 'lerin mide asidine duyarlılığı nedeni ile bol miktarda sıvı ve sütle alınan bakteriler barsaklara daha kolay ulaşır. Safrada da üreyebilir, bu nedenle ince barsakların üst kısımlarına da yerleşebilirler. İnce ve kalın barsaklarda akut eksudatif ve hemorajik inflamasyon gelişir. Bu olaydan apendiks, mezenterik lenf bezleri ve mesane de etkilenir. Ağır olgularda kolon tutulumu da gözlenir. Nonspesifik kolit, ülseratif kolit veya Crohn hastalığını taklit eder (2,14).

Campylobacter 'li hastaların serumlarında spesifik antikorlar gelişir. Serumda önce IgM ve sonra IgG titresi yükselir. *Campylobacter* türleri arasında olan çapraz reaksiyondan dolayı bir *Campylobacter* türüne karşı gelişmiş antikorlar diğer türlerle de reaksiyon verir (49).

Gelişmekte olan ülkelerdeki endemik bölgelerde IgG tipi antikorlar hayatın ilk yılında tepe noktasını oluşturur ve zamanla titre düşer, buna karşın IgA antikor titresi ömür boyu devam eder. Bakteri alındığında mide asit bariyerini aşar, ileum distaline ve kolonda mukozaya kolonize olur. İntestinal hücre yüzeyine adhere olduktan sonra epitelde hasar oluşturarak inflamatuvar yanıtı başlatır (2,14).

Campylobacter türleriyle infeksiyon oluşmasında ince barsağa ulaşan bakteri sayısı yanında konağın özgül immünitesi de önemli rol oynamaktadır. Ancak patogenezde rol oynayan faktörler ve mekanizmalar henüz tümüyle aydınlatılamamıştır (2,14).

2. 10. Laboratuvar Tanısı

Campylobacter infeksiyonlarının tanısı, dışkı örneğinin direkt mikroskopisinde bakteri görülmesi; ayrıca dışkı, kan ve yerleşim gösterdiği sistemlere ait örneklerin incelenmesi ile yapılmaktadır. *Campylobacter* türleri enterik flora elemanlarından daha yavaş ürer. Bu nedenle seçici teknikler kullanmadıkça dışkı örneklerinden izole

edilemezler. Seçici besiyerinde toksik oksijen radikallerini uzaklaştırmak için kan yada kömür, diğer bakterilerin üremesini engellemek için de antibiyotikler bulunur. Temiz bir kaba alınan dışkı örneği yerine rektal sürüntü de alınabilir. Taze dışkı örneklerinin, örnek alındıktan sonra iki saat içinde karanlık alan mikroskobu veya faz kontrast mikroskobunda incelenmesi ile *Campylobacter*'lerin karakteristik tirbuşon tarzı hareketleri görülür. Örneklerden yapılan, gram veya bazik fuksin boyaları ile boyanarak hazırlanan preparatlarda soluk pembe, martı kanadı şeklinde basillerin görülmesi hızlı tanıda yardımcıdır. Direkt mikroskopiye ait bu yöntemlerin duyarlılığı %50-55'dir. *Campylobacter* enteritlerinde direkt mikroskopi de %75 olguda bol eritrosit ve nötrofil gözlenmektedir (9, 24).

Kültür için alınan örnekler ilk iki saat içinde ekimi yapılmayacaksa Carry-Blair taşıma besiyerine alınır ve ekim yapılanaya kadar +4°C'de bekletilir. Enterik *Campylobacter* türlerinin Carry-Blair'de +4 °C'de 2 hafta canlı kalabildiği bilinmektedir. Carry-Blair taşıma besiyerinin selektif ve zenginleştirici etkisi yoktur (9, 24). *Campylobacter*'ler üremeleri için özel besiyeri, uygun ısı, mikroaerofilik şartlar gerektirdiğinden rutin laboratuvarlarda izolasyonu zordur. Kültür için selektif besiyerlerinden biri kullanılır ve mikroaerofil şartlarda inkübe edilir. *C. upsaliensis* ve ishal etkeni diğer *Campylobacter* türlerini izole etmek için 37°C ve 42°C'de, *C. fetus* izolasyonu için ise de 37°C'de inkübe edilmesi gerekir. *Campylobacter*'in tipik kolonileri 24-48 saat içinde oluşur (9, 24).

Dışkı örneklerinden *Campylobacter* türlerinin izolasyonunu sağlayan çeşitli selektif besiyerleri geliştirilmiş ve bu besiyerleri içerisine flora bakterilerini inhibe etmek amacıyla antibiyotikli katkı maddesi eklenmektedir (50). (Çizelge 2.4).

- a) *Skirrow supplement*: Vankomisin, polimiksin B, trimetoprim içerir.
- b) *Butzler supplement*: Basitrasin, sikloheksimid, kolistin, sefazolin, novobiosin içerir.
- c) *Blaser supplement*: Vankomisin, polimiksin B, amfoterisin B, sefalotin içerir.
- d) *CAT supplement*: Sefaperozon, amfoterisin B, teikoplain içerir (51).

Campylobacter türlerinin izolasyonu için geliştirilen 7 selektif besiyeri Merino ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş ve Sefaperozon içeren, kan içermeyen Preston besiyeri ile daha yüksek oranda *C. jejuni* izolasyonu gerçekleştirmişlerdir (52).

Karmalı ve arkadaşları ise kan içermeyen besiyerlerinin Skirrow besiyerinden daha seçici olduğunu ve karışık kültürlerden *Campylobacter* türlerinin izolasyon oranının bu besiyerinde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (53).

Byrne ve arkadaşları CAT supplementli modifiye CCDA besiyerinin dışkı örneklerinde *C.upsaliensis* izole edebilmişlerdir (51).

Çizelge 2. 4. *Campylobacter* türlerinin izolasyonda kullanılan besiyerleri

Besiyeri	Baz	Eklenenler
Butzler seçici besiyeri	Sıvı tiyoglikolat besiyeri	Agar (%3), koyun kanı (%10), novobiosin, kolistin, sefalotin, aktidiyon
Skirrow besiyeri	Blood agar base No:2	At kanı (%7), vankomisin, polimiksin B, trimetoprim
Blaser besiyeri (Campy-BAP)	Blood agar base No:2 veya Brucella agar base veya Columbia agar base	Koyun kanı (%10), vankomisin, trimetoprim, polimiksin B, amfoterisin B
Preston <i>Campylobacter</i> seçici besiyeri	Besleyici broth 2 %1-2 Yeni Zelanda agar	Bakteriyolojik kömür, sodyum deoksikolat, ferröz sülfat, sodyum pürivat, kazein hidrolizat, sefaperozon
Butzler besiyeri	Columbia agar base	Koyun kanı, sefaperozon, rifampin, amfoterisin B, kolistin
Modifiye Preston besiyeri	Besleyici broth 2	%7 defibrine at kanı, sefaperozon, amfoterisin B, <i>Campylobacter</i> growth supplement
Charcoal based kansız seçici besiyeri	Columbia agar base	Aktif kömür, hematin, vankomisin, sefaperozon sikloheksimid

Campylobacter türleri diğer cinslerden bir kaç standart özellikle ve birbirlerinden de biyokimyasal testlerle ayrılabilirler. Bunun yanında biyokimyasal testlere alternatif olarak lateks aglütinasyonu testleri ve DNA problemleri de kullanılabilir (54). Meritec-Campy, kültürle izole edilen kolonileri tanımlayabilmek için kullanılan lateks aglütinasyon testidir. Bu test ile *C. jejuni*, *C. coli* ve *C. lari* tanımlanabilir. *C. jejuni* ve *C. coli*'de duyarlılık %100 iken *C. lari* için aynı şey söz konusu değildir. Campy-slide ise *C. lari*, *C. coli*, *C. jejuni* ve *C. fetus*'un tanımlanmasında kullanılabilir (55).

Campylobacter infeksiyonu olan hastaların çoğunda *Campylobacter* antijenlerinin büyük bölümüne karşı dolaşımda antikorlar gelişir. Bu antikorlar kompleman fiksasyon, bakteriyel aglütinasyon, radioimmün presipitasyon, enzim bağlı immunosorbent assay, western immunoblotting gibi birçok teknikte gösterilebilir. Bu gün için serolojik yöntemler hastalığın tanısında değil, araştırmalarda kullanılmaktadır (49).

2. 11. Tedavi

Campylobacter enteritlerinde diğer ishallerde olduğu gibi sıvı-elektrolit replasmanı tedavinin ilk adımıdır. Olguların yarısından azı antibiyotik sağaltımına ihtiyaç duyar. Ateş, uzamış ishal, kanlı ishal, günde sekizden fazla dışkılama varsa veya barsak dışı *Campylobacter* infeksiyonları söz konusu olduğunda antibiyotik tedavisine ihtiyaç vardır (24).

Campylobacter infeksiyonu olan hastalarda ciddi dehidratasyon durumu olanlarda intravenöz elektrolit sağaltımı, daha az ciddi volüm eksikliği olanlarda ise oral rehidratasyon sıvıları endikedir (24).

C. jejuni ve *C. coli* suşları genel olarak makrolid antibiyotiklere, tetrasikline, aminoglikozidlere, kloramfenikole, kinolonlara ve klindamisin içeren çok sayıda antibakteriyel ajana duyarlıdır. Son yıllarda kümes hayvanlarına enfloksazin verilmesine bağlı olarak kinolonlara karşı direnç geliştiği bildirilmektedir (8). *Campylobacter* türlerinin gastrointestinal infeksiyonlarının tedavisinde eritromisin seçkin bir ilaçtır. Eritromisin ile erken tedavide dışkıdan mikroorganizmanın eliminasyonunda başarı sağlanmaktadır. Eritromisin ile tedaviye başlandıktan sonra 48 saat içinde-klinik tabloda belirgin bir düzelme olduğu ve bakterilerin dışkı ile atılımının sonlandığı

belirlenmiştir. Yetişkinlerde 6 saat ara ile 250 mg, çocuklarda 30-50 mg/kg/gün dozda 5 ile 7 gün eritromisin verilmesi önerilmektedir (24).

Bakteriyemi ve lokal organ infeksiyonlarında gentamisin, sefotaksim veya kloramfenikol ile tedavi gerekebilmekte, ancak antibiyotik duyarlılık testlerine göre tedavinin planlanması önerilmektedir (56).

2. 12. Korunma

Gelişmiş ülkelerde tavuk ürünlerinin çoğu kontamine olduğu için hayvan kaynaklı besinler (özellikle kümes hayvanları) çok iyi yıkanmalı ve iyice pişirildikten sonra tüketilmelidir. Kesimlik tavuklara probiyotik verilerek patojenlerin kontaminasyonu engellenmektedir. *Lactobacillus acidophilus* ve *Streptococcus faecium* gibi probiyotikler kullanılarak kontaminasyonun %70 azaldığı bildirilmektedir. Vahşi ve evcil pek çok hayvanın barsak florasında bulunduğu için bakterinin tamamen eliminasyonu imkansızdır. Meydana gelecek infeksiyon sayısını azaltmak için süt ve süt ürünlerinin pastörizasyonuna dikkat edilmeli, sular klorlanmalı, kişisel hijyen kurallarına dikkat edilmeli, hayvan ve hayvan ürünleriyle temastan sonra eller yıkanmalıdır (57, 58).

Hayatın ilk yılında bebekleri *C. jejuni* ishallerinden koruduğu belirlendiğinden anne sütü ile beslenmeye ağırlık verilmelidir. *Campylobacter* yüzey antijenlerine karşı sekretuar IgA antikor titresi kolostrumda en yüksek orandadır ve tüm laktasyon boyunca devam eder. *C. jejuni*'ye bağlı ishal oranı anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde beslenenlere göre daha fazla oranda görülmektedir (59).

C. jejuni serotiplerinin çeşitliliğinden dolayı henüz etkin bir aşısı yoktur (60).

2. 13. Epidemiyoloji

Campylobacter infeksiyonları salgınlardan çok sporadik vakalar şeklinde görülür. İnfeksiyonun orjinal kaynağı saptanamaz. *Campylobacter* infeksiyonları ile ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Kontamine sular, pastörize edilmemiş sütler, ete elle temas, az pişmiş etin yenmesi veya ortamda bulunan salata, ekmek gibi besinlerin çapraz kontaminasyonu besinlerle bulaşmaya neden olur. Kontamine su ve sütle bulaşan enfeksiyonlar salgın meydana getirmeye eğilimliyken, besinlerle bulaşmada salgın çok nadirdir (61).

Campylobacter 'ler kedi, köpek gibi evcil hayvanların, besi ve kümes hayvanlarının, domuz, sığır ve koyunların, ayrıca yabani kuşların barsak florasında yaygın olarak bulunmaktadır. Yabani kuşlar dışkıları ve gagaları ile kirlettikleri sular

aracılığı ile infeksiyon kaynağı olabilmektedir. İnfeksiyonun esas rezervuarı hayvanlardır. Hayvanlarda primer infeksiyon yaşamın başında olur ve infekte hayvanların çoğu yaşam boyu taşıyıcı olarak kalırlar. *Campylobacter* 'ler tüm yüzey ve lağım sularında bulunurlar (62).

Gelişmekte olan ülkelerde *Campylobacter* infeksiyonu hiperendemiktir. Çocuklarda yaşamın ilk iki yılında semptomatik infeksiyon görülürken daha sonraki yıllarda immünitinin gelişmesine bağlı olarak asemptomatik infeksiyonlar gözlenmektedir (63).

Mısır'da yapılan bir çalışmada ishali çocuklarda *Campylobacter* izolasyonu %16.8, kontrol grubunda ise %6.4 olarak tespit edilmiştir (64)

Campylobacter gastroenteritleri gelişmiş olan ülkelerde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Bunun nedeninin tavuk eti tüketiminin artmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Yıllık infeksiyon oranı İngiltere'de 85/100.000, Amerika'da 60/100.000 olarak bildirilmiştir. Skirrow tarafından 1989 yılında yapılan bir çalışmada İngiltere ve Galler'de akut gastroenteritlerde en yüksek sıklıkla izole edilen etkenin *Campylobacter* 'ler olduğu, *Campylobacter* 'lerin yol açtığı 32.000'den fazla olgu saptanmıştır. Aynı çalışmada İngiltere'de yıllık insidansın 80/100.000 olduğu, Amerika'da *Campylobacter* görülme sıklığının uzun yıllar değişmezken, İngiltere ve Galler'de 1979 yılından beri dört misli arttığı belirtilmiştir (65).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde *Campylobacter* infeksiyonlarının epidemiyolojisi birbirinden farklıdır. Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* gastroenteritlerinde iki farklı yaş grubunda artış gözlenmektedir. İlk artış bir yaşın altındaki bebeklerde, ikinci artış ise 15-29 yaşlar arasındaki gençlerde görülür ve bu yaş grubundaki infeksiyon nedeni "fast-food" beslenme alışkanlığının yaygın olmasından kaynaklanmaktadır (66,67).

Gelişmiş ülkelerde genellikle *Campylobacter* infeksiyonları *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Sağlıklı kontrol gruplarında ise *Campylobacter* 'lere sıklıkla rastlanmamaktadır (68).

Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı bir yaşın altındaki küçük çocuklarda en fazladır ve bu ülkelerde *Campylobacter* 'ler ishal etkenleri arasında ilk sırada yer almakla birlikte sağlıklı bireylerde de yüksek oranda taşıyıcılık gözlenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığının %40-60 arasında olduğu tahmin

edilmektedir. *Campylobacter* taşıyıcılığı bir yaş altındaki çocuklarda yüksek orandadır ve bulaşıcılık oranı yaşla birlikte düşmektedir. En yüksek izolasyon oranı 6-12 ay arasındaki çocuklardadır (5).

Az gelişmiş ülkelerde popülasyondaki asemptomatik taşıyıcıların sayısının fazlalığı nedeni ile erken çocukluk çağında hastalığa karşı spesifik bağışıklık gelişebilmektedir (14).

Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* infeksiyonlarının sıklığında mevsimsel farklar gözlenmektedir. *Campylobacter* infeksiyonları yaz aylarında kışa oranla daha fazla görülür (14).

Campylobacter infeksiyonları, Mayıs ayında başlar, Temmuz ayında en yüksek düzeye ulaşır ve Aralık ayında en alt düzeye iner (74). *Campylobacter*'ler çevrede akarsular, göller ve denizlerin yüzey sularında yaygın olarak bulunur (63). İngiltere'de deniz mevsiminin olduğu Mayıs-Eylül aylarında *Campylobacter* infeksiyonlarının görülme sıklığı artmaktadır. Bu durumun nedeni deniz sularının ve kumlarının *Campylobacter* ile kontamine olmasıdır. Kontamine deniz suları ve kumlara maruz kalma infeksiyon için bir risk faktörüdür (68).

Kırsal alanda yaşayanlar, kentlerde yaşayanlardan daha çok infeksiyona maruz kalırlar (14).

Kümes hayvanları ve kuşlar infeksiyonun önemli kaynağıdır. Sığır, koyun ve domuzlar da sindirim sistemlerinde *Campylobacter*'leri taşırlar ve etleri kesim sırasında bu mikroorganizma ile kontamine olabilirler. Evde beslenen evcil hayvanlar, özellikle ishali köpekler *Campylobacter* ile sıklıkla infektir. Bunlar insan infeksiyonlarının önemli rezervuarlarıdır (14, 69).

Çiftçiler, veterinerler, kasaplar, mezbaha ve mandırada çalışanlar gibi hayvan veya hayvan ürünleri ile doğrudan temasta olan kişilerde infeksiyon riski yüksektir. Ancak bu kişilerin sürekli temas sonucu zamanla bağışık hale geldikleri görülür (14, 69).

Zoonotik bir infeksiyon olmasına rağmen aile bireyleri ve hastanede yatan hastalar arasında geçişler gösterilmiştir. Bulaşma fekal oral yolla olmaktadır. Kan transfüzyonu ve veneral yol bulaşmanın diğer yollarıdır. Homoseksüel erkeklerde infeksiyon riski fazladır. Dezenfeksiyona dikkat edilmeden kullanılan rektal termometreler de bulaşta önemlidir (70).

Campylobacter 'ler yenidoğana doğum sırasında infekte anneden geçebilir ve daha sonra yeni doğanla ilgilenen kişilerin yetersiz el yıkaması durumunda bebeğe de geçebilmektedir (63).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ön bir çalışma olarak Mersin Büyükşehir Belediyesi Hayvan Barınağından alınan 50 köpeğe ait dışkı örnekleri de *C.upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türleri yönünden incelemeye alınmıştır.

Şubat 2004 -Nisan 2004 tarihleri arasındaki üç aylık süre boyunca Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Sağlık Bakanlığı Mersin Devlet Hastanesine ishal şikayeti ile başvuran 0-14 yaş grubundaki 150 çocuk hastanın dışkı örnekleri ile ishali olmayan 50 çocuğun dışkı örneği Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelenmiştir.

Bu çalışmada kontrol suşu olarak *Children Research Centre, Our Lady's Hospital for Sick Children Dublin/Ireland*'dan sağlanan *C. upsaliensis* ATCC 43954 standart suşu kullanılmıştır.

3. 1. Örneklerin Toplanması

Şubat 2004 -Nisan 2004 tarihleri arasındaki üç aylık süre boyunca Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Mersin Devlet Hastanesine ishal şikayeti ile başvuran ve akut ishal tanısı almış olan, yaşları 0-14 arasında değişen 150 çocuk hasta çalışma grubunu oluşturmuştur.

Dışkı örnekleri ishal yakınması ile başvuran, son 24 saat içinde 3'den fazla şekilsiz veya sulu dışkı tanımlayan toplam 150 hastadan alınmıştır. Çalışmada kontrol grubu olarak ishali olmayan 50 çocuğun dışkı örneği incelemeye alınmıştır. Ön çalışmada 50 köpeğe ait dışkı örnekleri incelenmiştir

Hastaların yaşı, cinsiyeti, muayene olduğu yer, ishalin süresi ve sıklığı, ishalin karakteri (kanlı,mukuslu olup olmadığı), bulantı, kusma, ateş gibi şikayetlerin varlığı kaydedilmiştir.

3. 2. Örneklerin Taşınması ve Saklanması.

Hastalardan eküvyonla alınan dışkı örnekleri Carry-Blair taşıma besiyeri içine alınarak ekim yapılabildiği laboratuvarlarımızda da, buzdolabında +4°C'de bekletildi. Her bir örnek en geç 2 saat içinde laboratuvarımızda işleme alındı (9).

3. 2. 1. Carry-Blair Besiyerinin (Oxoid CM 519) İçeriği;

Calcium chloride	0.09	gr/lt
Agar	9.6	gr/lt
Disodium hydrogen phosphate	1.1	gr/lt
Sodium thioglycollate	1.5	gr/lt
Sodium chloride	5	gr/lt

3. 2. 2. Carry-Blair Besiyerinin Hazırlanması;

Kullanılacak miktara uygun olacak şekilde tartılarak 500 ml distile suda 6.65 g Carry-Blair (Oxoid CM 519) besiyeri eritildi. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edilerek, her bir eküvyonlu tüpe 5 ml dağıtıldı ve oda ısısında muhafaza edildi (9).

3. 3. Örneklerin ekilmesi için kullanılan besiyerleri;

Laboratuvara Carry-Blair taşıma besiyeri içinde getirilen her bir örnek CCDA (Campylobacter Blood Free Selective Agar Base ,Oxoid CM 739) besiyerine ekildi.

3. 3. 1. CCDA (Oxoid CM 739) İçeriği;

Campylobacter Blood Free Selective Agar Base (Oxoid CM 739)

Nutrient broth No	225.0	gr/lt
Bacteriological charcoal	4.0	gr/lt
Casein hydrolysate	3.0	gr/lt
Sodium desoxycholate	1.0	gr/lt
Ferrous sulphate	0.25	gr/lt
Sodium pyruvate	0.2	gr/lt
Agar	12.0	gr/lt

3. 3. 2. CAT Selective Supplement (Oxoid SR 174 E) İçeriği;

Cefoperazone	8.0	mg/lt
Teicoplanin	4.0	mg/lt
Amphotericin B	10.0	mg/lt

3. 3. 3. CCDA Besiyerinin Hazırlanması;

22.75 gr -CCDA (Oxoid CM 739) besiyeri tartılarak 500 ml distile su içine konuldu. Kaynayınca kadar ısıtıldı. 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildi. Bir şişe selektif CAT selektif supplement (Oxoid SR 174E), 4 ml steril distile suda eritilerek 45-50°C'ye kadar soğutulan Campylobacter Blood Free Selective Agar (CCDA Oxoid

CM 739) içine ilave edildi, steril petri kutularına dökülerek 37°C'lik etüvde bekletildi. Sterilite kontrolleri yapıp, ardından +4 °C'lik buzdolabında saklandı.

3. 4. Örneklerin Ekilmesi

Carry-Blair taşıma besiyeri içinde getirilen her bir dışkı örneğinin ekimleri öze kullanılarak tek koloni düşecek şekilde iki adet CAT supplementli-CCDA besiyerine, yapıldı.

3. 5. İnkübasyon Şartları

Campylobacter izolasyonu için her bir örnekten ekim yapılan iki CAT supplementli-CCDA besiyeri iki ayrı anaerobik jara yerleştirildi. Mikroaerofil ortam oluşturmak üzere Gen Box microaer 96 125 (Biomerieux) kiti yerleştirildi. Jarların ağzı iyice kapatıldı. Biri 42°C, diğeri ise 37°C etüvede 48-72 saat inkübe edildi. *Campylobacter* üremesi her 24 saatte bir incelendi. *Campylobacter* üremesi olmayan plakların inkübasyonu özellikle *C. upsaliensis* için 72 saate kadar sürdürüldü.

3. 6. İdentifikasyon

CAT supplementli-CCDA besiyerinde inkübasyon sonunda ekim çizgileri boyunca yayılan, kümeleşen ve birleşme özelliği gösteren S veya M tipinde konveks, düzgün kenarlı, gri-beyaz renkte 1-2 mm çapında hemolizsiz koloniler şüpheli koloni olarak kabul edildi.

Şüpheli kolonilerden hazırlanan preparatlar sulu fuksin ile boyandı. Sulu fuksin ile boyamada ; şüpheli koloni öze ile alındı , bir lam üzerine 1 damla serum fizyolojik damlatıldı, koloni serum fizyolojik içinde ezildi, havada kurutuldu ve alevde tespit edildi. Sulu fuksin (2 ml bazik fuksinin 18 ml saf su ile karıştırılması ile elde edilen) preparat üzerine damlatıldı. Bir dakika kadar beklendikten sonra preparat su ile yıkandı ve mikroskopta immersiyon objektifi ile incelendi. Mikroskopta soluk renkte boyanan spiral S yada martı kanadı şeklinde bakteriler araştırıldı. Bu özellikleri taşıyan bakteriler *Campylobacter* cinsinden bir bakteri olarak kabul edildi.

3. 7. *Campylobacter* Tür Ayrımı

Oksidaz ve katalaz testleri, hippurat hidrolizi, nalidiksik asit duyarlılığı, sefolatin dirençliliği, TSİ agarda H₂S oluşumu, 37°C'de üreme ve 42°C'de üreme özelliklerine bakılarak yapıldı (24).

Çizelge 3.1 Dışkı Kültürlerinden İzole Edilen *Campylobacter* Suşlarının İdentifikasyonu

Tür	<i>C. jejuni</i>	<i>C. lari</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. upsaliensis</i>
Oksidaz	+	+	+	+
Katalaz	+	+	+	-
Hippurat hidrolizi	+	-	-	-
Nalidiksik asit	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Sefalotin	Dirençli	Dirençli	Dirençli	Dirençli
37°C'de üreme	+	+	+	+
42°C'de üreme	+	+	+	+

Oksidaz pozitif, katalaz pozitif, hem 37°C hem de 42°C'de üreyen, nalidiksik asite duyarlı, sefalotine dirençli, hippuratu hidrolize edebilen suşlar *C. jejuni* olarak tanımlandı.

Oksidaz pozitif, hem 37°C hem de 42°C'de üreyen, nalidiksik asite duyarlı, sefalotine dirençli, hippurat hidrolizi yapamayan suşlar ise *C. coli* olarak kabul edildi. Oksidaz pozitif, katalaz negatif veya zayıf pozitif, hem 37°C hem de 42°C'de üreyen, nalidiksik asite dirençli, sefalotine dirençli, hippuratu hidrolize edemeyen suşlar *C. upsaliensis* olarak tanımlandı (9).

3. 8. Oksidaz testi

Tetrametil-p-fenilen diamin hidroklorik asitin %1'lik solüsyonundan 1-2 damla kurutma kağıdına damlatıldı. Üzerine öze ile alınan şüpheli koloni sürüldü. Koloni etrafında pembe mor bir renk oluşunca oksidaz testi pozitif kabul edildi (9).

3. 9. Katalaz testi

Öze ile alınan koloni lam üzerine yayıldı. Üzerine hidrojen peroksidin %3'lük solüsyonundan damlatıldı. Gaz kabarcıklarının oluşması ile katalaz testi pozitif olarak kabul edildi (9).

3. 10. Hippurat Hidroliz Testi

Bu test için 1 gram sodyum hippurat 100 ml distile suda eritilerek %1'lik sodyum hippurat (S 29674407-Merck) solüsyonu hazırlandı. 0.4 ml olacak şekilde küçük tüplere dağıtıldı ve kullanılıncaya kadar - 20°C'de saklandı. Test yapılacağı sırada hippurat solüsyonu oda ısısında bekletilerek çözdürüldü. Ninhidrin solüsyonu; 3.5gr ninhidrin (K 32406862 -Merck) 50ml aseton + 50ml butanol karışımında eritilerek hazırlandı ve kullanılıncaya kadar karanlıkta oda ısısında saklandı. Taze kültürden alınan saf koloniler % 1'lik sodyum hippurat solüsyonunda yoğun bulanıklık oluşturacak şekilde süspanse edildi. Tüpler 37°C'lik etüvde 2 saat bekletildikten sonra içine 0.2 ml ninhidrin solüsyonu katıldı.

Karışım 37°C'de etüvde 15 dakika bekletildikten sonra renginin koyu mor-renk olması ile hippurat hidrolizi testi pozitif kabul edildi Açık mor veya renksiz olması negatif olarak değerlendirildi (9) (Şekil 4.3).

3. 11. Tür Ayrımında Nalidiksik asit ve Sefalotin duyarlılık testi

Campylobacter kolonileri %5 defibrine koyun kanı içeren Mueller-Hinton Agar (Oxoid) besiyerine ekildi. 30 mikrogram nalidiksik asit(Bioanalyse) ve 30 mikrogram sefalotin(Bioanalyse) içeren diskler besiyeri üzerine yerleştirildi. 42°C'de 48 saat mikroaerofilik şartlarda inkübe edilerek oluşan zon çapları ölçüldü. Nalidiksik asit için 20mm ve üzeri sefalotin için 14 mm ve üzeri çaplar duyarlı kabul edildi (9).

3. 12. *Campylobacter* Suşlarının Saklanması

İzolasyon ve identifikasyonları yapılan *Campylobacter* suşları antibakteriyel duyarlılık testleri yapılana kadar %5 gliserollü buyyon içinde -20 °C'de saklandı.

3. 13. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Campylobacter suşlarının antibiyotik duyarlılık testleri; National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile 42 °C'de mikroaerofilik koşullarda yapıldı. Duyarlılık testi için her biri 30 mikrogram etken madde içeren, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson, seftazidim, sefaperozon, amikasin, eritromisin, azitromisin, tetrasiklin, gentamisin, siprofloksazin trimetoprim-sulfametoksazol, aztreonam ve kloramfenikol diskleri (Bioanalyse) kullanıldı.

3. 14. İstatistiksel Yöntem

C. upsaliensis ve diğer *Campylobacter* türlerinin çocuklarda görülme sıklığını araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada elde edilen bulgular arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 10.0) paket programı kullanılarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

Ocak-2004 içinde ön çalışma olarak Mersin Büyükşehir Hayvan Barınağı'nda bulunan 50 köpekten dışkı örneği alınarak, CAT Supplement'li CCDA besiyerine ekilmiş, uygun inkübasyon şartlarında 1 örnekte *C. upsaliensis* (%2), 2 örnekte *C. coli* (%4), 3 örnekte *C. jejuni* (%6) izole edilmiştir (Şekil 4.1).

Şubat 2004 -Nisan 2004 tarihleri arasında yapılan daha sonraki çalışmaya alınan 0-14 yaş grubundaki ishallerli çocuk sayısı 150'dir.

Çalışmaya alınan çocukların 90'ı kız (%60), 60'ı (%40) ise erkek olmuştur. Bu çocuklara ait dışkı örnekleri *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türleri yönünden incelenmiştir (Çizelge 4.1).

Çalışmada kontrol grubu olarak ishallerli olmayan 26 kız (%52) ve 24 erkek (%48) çocuğa ait 50 dışkı örneği incelenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4. 1. Çalışmadaki ishallerli çocukların cinsiyetlerine göre dağılımı ve oranları.

Cins	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
Kız	90	60	26	52
Erkek	60	40	24	48
TOPLAM	150	100	50	100

Çizelge 4. 2. Çalışmadaki ishallerli çocukların yaş gruplarına göre dağılımı ve oranları.

Yaş grupları	Sayı	Oran (%)
0-2 yaş	30	20
3-6 yaş	54	36
7-14 yaş	66	44
Toplam	150	100

Çalışmaya alınan çocukların yaşları 20 gün ile 14 yaş arasında değişmektedir (Çizelge 4.2).

150 çocuğa ait dışkı örneğinin 2'sinde (%1.33) *Campylobacter* türü izole edilmiştir. İzole edilen *Campylobacter*'in 1'i (%0.66) *C. jejuni* ve 1'i (%0.66) *C. lari* olarak tiplendirilmiştir.

Çalışmaya alınan çocuklarda *C. upsaliensis* izole edilememiştir

İzole edilen her iki *Campylobacter* suşuna erkek çocuklara ait dışkı örneklerinde rastlanmıştır.

Etken izolasyonları yönünden cinsiyetler arasında Ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubundan izole edilen her iki *Campylobacter* türü 0-2 yaş grubunda yer almaktadır (Çizelge 4.3).

Yaş gruplarına göre *Campylobacter* izolasyonu yönünden Ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (Ki-kare = 1.351, sd = 1 $p>0.05$).

Çizelge 4. 3. Yaş gruplarına göre *Campylobacter* izolasyonu

Yaş grupları	Sayı	Oran (%)
0-2 yaş	30	2 (%6.66)
3-6 yaş	54	0
7-14 yaş	66	0
TOPLAM	150	2 (%1.33)

İzole edilen *C. jejuni* suşu Mart ayında *C. lari* ise Nisan ayında izole edilmiştir. İstatiksel olarak aylar arasında fark gözlenmemiştir.

Campylobacter izole edilen her iki dışkı örneğinin makroskobik incelemesi yapılmış, kanlı ve mukuslu oldukları görülmüştür.

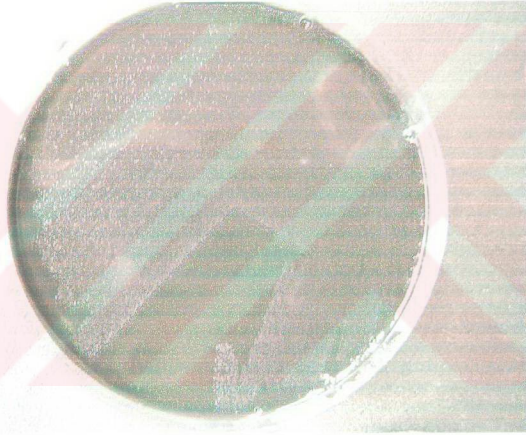
Ön çalışma olarak köpeklerden alınan dışkı örneklerinden izole edilen *C. upsaliensis*, *C. jejuni* ve *C. lari* ve suşlarına disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram yapılmış, bu suşlar trimetoprim-sulfometaksazol, ampisiline dirençli bulunurken diğer antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur.

Çalışma grubundan izole edilen *Campylobacter* lerin disk difüzyon yöntemi ile ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson, seftazidim, sefaperozon, amikasin, gentamisin, eritromisin, azitromisin, tetrasiklin, gentamisin,

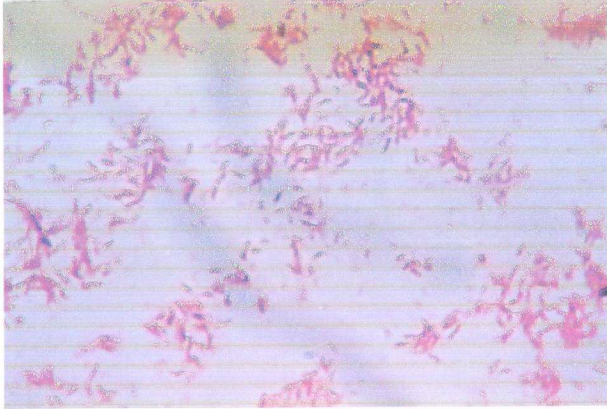
siprofloksazin, trimetoprim-sulfametoksazol, aztreonam ve kloramfenikole karşı duyarlılıkları araştırılmıştır.

C. jejuni; trimetoprim-sulfometaksazol, ampicilin ve sefaperozona dirençli, diğer antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur.

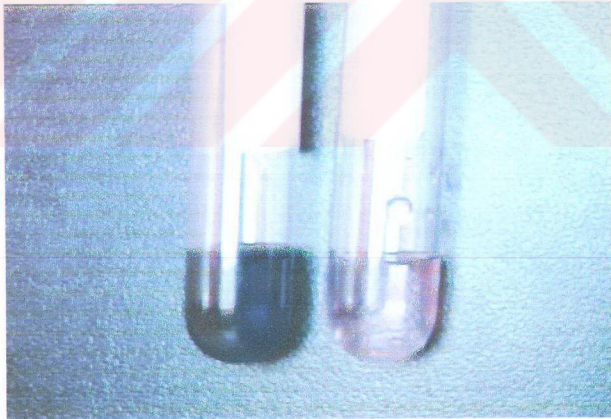
C. lari; trimetoprim-sulfometaksazol ve sefalotin dışındaki diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.



Şekil 4.1: CCDA besiyerinde *Campylobacter jejuni*'nin görünümü



Şekil.4.2: Dışkı örneğinin sulu fuksinle boyanıp incelenmesinde saptanan martı kanadı şeklinde Gr (-) basiller



Şekil:4.3 Hippurat pozitif ve negatif *Campylobacter* suşları

5. TARTIŞMA

İshal, barsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması veya sekresyonun artması sonucu dışkı miktarının fazlalaşması ile günlük dışkı sayısının artması ve dışkı kıvamının bozularak yumuşak ve sulu bir görünüm alması olarak tanımlanır.

Akut başlayan ve 14 günden kısa süren, çoğunlukla 7 gün içinde sonlanan ishal akut ishal, 14 günden uzun süren ishal persistan, 1 aydan uzun süren ishal kronik ishal olarak tanımlanır (71).

Gelişmekte olan ülkelerde ishale bağlı morbidite ve mortalite oranları çok yüksektir. İshaller, kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ölüm nedeni olarak ikinci sırada yer alırlar (5).

Çeşitli etyolojik nedenlerle oluşan ishallerde ateş, bulantı, kusma mevcutsa öncelikle enfeksiyöz etken düşünülmelidir. Hastalığın klinik seyri, tedavisi ve alınacak önlemler bakımından etkenin bilinmesi oldukça önemlidir. Akut enfeksiyöz ishallerde çok sayıda bakteri, virüs ve parazit yol açtığı için etkenin izole edilebilme oranı yüksek değildir. Her ajanın her besiyerinde ürememesi, bazı mikroorganizmaların yavaş üremesi ve normal dışkı floralarındaki bakterilerce baskılanması, bazı bakteriyel etkenlerin üreyebilmesi için özel besiyerleri ve uygun koşulların gerekmesi, bazılarının ise üreyebilmek için daha uzun süreye ihtiyaç duyması gibi nedenlerle etken izolasyonunda çoğunlukla yetersiz kalınmaktadır. Ayrıca bir kısmının hastalıktan sorumlu etken olup olmadığının saptanabilmesi için özgül ve duyarlı DNA proplarına ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bakteriyel ishal etkenlerinin belirlenebilmesi, gelişmiş laboratuvar olanakları istediğinden ve pahalı olduğundan, rutin uygulamalarda ancak belirli bakteriler saptanabilmektedir. Kullanılan tekniklerin çeşitliliğine bağlı olarak ishallerde hastalarda etken bakterilerin izolasyon oranları farklılıklar gösterebilmektedir (50, 71).

Campylobacteriosis dünyada oldukça yaygın bir zoonoz olup insanda ishal ve sistemik bakteriyel enfeksiyonların önemli nedenlerinden biridir.

Amerika'da her yıl *Campylobacter* türlerinin neden olduğu 2-8 milyon ishal olgusu bildirilmektedir (72).

Blaser ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dışkı örneklerinden %4.4 oranında *Campylobacter*'ler izole edilmiştir. Bu çalışmada *Campylobacter*

izolasyonu'nun *Salmonella* ve *Shigella* cinslerinden daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (72).

Amerika'daki izolasyon oranı İngiltere ve diğer gelişmiş ülkelerdeki oranlarla benzerlik göstermektedir (73). Yapılan diğer çalışmalarda Colorado'da %5, Georgia'da %4.6, ve Meksika'da %27.4 oranlarında *Campylobacter* izolasyonu bildirilmiştir (74).

Engberg ve arkadaşları Danimarka'da yapılan bir çalışmada 1376 dışkı örneğinin 144 'ünde *Campylobacter* türleri bulmuşlardır (75).

Gelişmiş ülkelerde sağlıklı kontrol gruplarında *Campylobacter* taşıyıcılığı oldukça nadir gözlenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise *Campylobacter* türleri ishal etkeni olarak sık izole edilmekte olup, taşıyıcılık oranı da yüksektir (55).

Calva ve arkadaşları tarafından Meksika'da yapılan bir çalışmada *Campylobacter* 'lerin beş yaş altındaki çocuklarda en sık izole edilen ishal etkeni olduğu bildirilmiştir (76).

Campylobacter izolasyon oranları Çin'de %2, Guatemala'da %12.1, Tayvan'da %13, Tanzanya'da %18 olarak bulunmuştur (5).

Afrika'da beş yaş altındaki çocuklarda Simango ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ishali çocuklarda en sıklıkla izole edilen etkenin %9.3 oranı *Campylobacter* türleri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada *Campylobacter* 'lerin özellikle üç yaş ve altındaki ishali çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (77).

Gelişmekte olan ülkelere seyahat edenler risk altında olup bu bölgelere gidenlerin dışkı örneklerinde izolasyon oranı %0-39 arasında değişmektedir (55).

Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* türleri ile oluşan enfeksiyonların %1'inden *C. upsaliensis* sorumludur (5).

Evde beslenen kedi ve köpekler ve bunlarla yakın temasta olan çocuklarda, *C. upsaliensis* görülme sıklığı artmaktadır (19).

Norveç'te ishali ve ishali olmayan köpeklerde yapılan bir çalışmada *C. upsaliensis* görülme sıklığı benzer oranlarda bulunmuş, bir yaş altındaki köpeklerin taşıyıcılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir Bu çalışmada 529 köpekten alınan dışkı örneğinde %23 oranında *Campylobacter* izole edilmiş bunlar arasında *C. upsaliensis* görülme oranı %13 olarak saptanmıştır (23)

Ülkemizde *Campylobacter* görülme sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda çeşitli oranlar bildirilmiştir. Alınan sonuçlar gelişmiş ülkelerin verilerine uymaktadır. Yapılan

çeşitli çalışmalarda %1-13 arasında değişen izolasyon oranları bildirilmiş, *C. upsaliensis* izolasyonuna rastlanmamıştır (78).

Gültekin ve arkadaşları tarafından 1986'da Sivas yöresinde yapılan çalışmada 231 ishali hastanın dışkı örneklerinin 11'inden (%4.7) *Campylobacter* cinsi izole edilmiştir. (79)

Mutlu ve arkadaşları 1986'da Antalya'da 94 vakanın %10.5'inde patojen bakteri , %1 oranında ise *Campylobacter* izole etmişlerdir (80).

Kayseri'de 1988 yılında yapılan bir çalışmada, 2127 dışkı örneğinin 58'inde (%2.7) *Campylobacter* türü izole edilmiştir. Bu vakaların yarısı beş yaş ve altı olan çocuklardır (81).

Aşçı ve arkadaşları tarafından 1988'de Diyarbakır'da yapılan bir başka çalışmada 130 ishali dışkı örneğinin 17'sinden (%13) *C.jejuni* izole edilmiştir. Bu çalışmada izole edilen *Campylobacter* türlerinin en sık bir yaş altındaki bebeklerden izole edildiği belirtilmiştir (82)

Hasçelik ve arkadaşları 1988'de Ankara'da yaptıkları bir çalışmada 340 ishali çocuk dışkısı incelemiş, 36 tane *Campylobacter* türü (%10.6) izole etmişlerdir (83).

1990-1991 yıllarında Ankara'da yaptıkları bir başka çalışmada değişik yaş gruplarındaki 1101 ishali hastanın dışkılarında, %6.99 oranında *Campylobacter* türleri izole etmişlerdir (84).

Akgün ve arkadaşları 1989'da Eskişehir yöresinde 500 gastroenteritli hastanın %8.8'inde bakteriyel ishal etkeni saptamışlar, %1.4 oranında *C. jejuni* izole etmişlerdir (85).

Ertuğrul ve arkadaşları 1990'da Ankara'da yaptıkları çalışmada, 419'u çocuk olmak üzere 442 ishali olgunun %7.91'inde *C. jejuni* izole edilmiştir (86)

Bu oran ile bizim bulduğumuz oran istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.004).

Öztürk ve arkadaşları 1994'de İstanbul'da 1890 ishali vakanın 125'inde (%6.6) *Campylobacter* cinsi izole etmişlerdir (87).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 1994 yılında yapılan ve tüm yaş gruplarını kapsayan bir çalışmada, *Campylobacter* izolasyon oranının ortalama %6.6 olduğu tespit edilmiş ve bu çalışmada izolasyon oranının en yüksek olduğu grup % 11.2 ile 0-2 yaş grubu olarak saptanmıştır (87)

Zarakolu ve arkadaşları Ankara'da 1995-1997 tarihleri arasında 2953 ishali hastanın %2'sinde *Campylobacter* üretildiğini bildirmişlerdir (88). Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p= 0.008$).

Özen ve arkadaşları 1999 yılında tarafından yapılan çalışmada 4 ay-15 yaş arasındaki 246 dışkı örneğinin 2'sinde (%1.5) *Campylobacter* türü üretilmiştir (6).

Yaptığımız bu çalışmada standart kültür yöntemleri ile *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türleri araştırılmış ve alınan 150 dışkı örneğinin ikisinde (%1.33) oranında *Campylobacter* türü izole edilebilmiştir. İzole edilen türlerden biri *C. jejuni*, diğeri *C. lari* 'dir. İzole edilen *C. jejuni* 18 aylık bir bebekte, *C. lari* ise 8 aylık bir bebekte saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu oran, ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen oranlar ile genel olarak kıyaslandığında farklılıklar gözlenmektedir. Çalışmamızda bulunan sonuçların yapılan diğer çalışmalardan çıkan sonuçlardan düşük olmasının en önemli nedeni bu çalışmanın yapıldığı dönemdir. Yaptığımız bu çalışma Şubat, Mart ve Nisan aylarını kapsayan dönemde gerçekleştirilmiştir. *Campylobacter* enfeksiyonları Mayıs ayında başlayan, Temmuzda zirveye ulaşan ve sürekli azalarak Aralıkta en alt düzeye inen tutarlı bir seyir göstermektedir (5).

Öztürk ve arkadaşları iki yıllık bir süreyi kapsayan çalışmalarında *Campylobacter* görülme sıklığının Mayıs-Kasım ayları arasında artıp, Ağustos ayında en yüksek orana ulaştığını, Aralık-Nisan ayları arasında olgu sayısında belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada 0-2 yaş grubundaki 261 olgunun 15'inde (%5.74), 3-6 yaş grubundaki 101 olgunun 6'sında (%5.94), 7-14 yaş grubundaki 38 olgunun 2'sinde (%5.26) *Campylobacter* izole edilmiştir (87).

Campylobacter enfeksiyonlarının yaşlara göre yaygınlık oranı ülkelerin gelişmişlik derecesi ile de ilgilidir. Gelişmiş ülkelerde tüm yaşlar etkilenirken, gelişmekte olan ülkelerde ise *Campylobacter* enfeksiyonları küçük çocuklarda sınırlı kalır (6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda izolasyon oranının 0-6 yaş grubundaki çocuklarda fazla olduğu, özellikle de 2 yaşın altındaki çocuklarda daha sık izole edildiği gözlenmiştir.

Yaptığımız bu çalışmada da *Campylobacter* izolasyonu 0-2 yaş grubunda olmuştur.

Campylobacter enfeksiyonları yaz aylarında kışa oranla daha fazla görülmektedir (5). Yaz aktiviteleri, mangal ve ızgarada yapılan yiyeceklerin tüketilmesi, kirli suların

içilmesi, evde kedi köpek ve benzeri hayvan beslemek, bunlarla temasta bulunmak *Campylobacter* enfeksiyonları için riski arttırmaktadır (14).

Campylobacter 'ler barsak florasını oluşturan bakterilerden daha yavaş ve güç üremektedir. Bu nedenle izolasyonları için özel teknikler gerekmektedir. İzolasyon için inkübasyon derecesi, inkübasyonun atmosfer koşulları ve ekim yapılan besiyeri çok önem taşımaktadır (68).

Mikroaerofil ortamda inkübe edilmeyen kültürlerde *Campylobacter* 'in izolasyonu olanağı yoktur. *Campylobacter* izolasyonu için kullanılan besiyerleri, üremeyi destekleyici maddeler ve selektif ajanlar içermelidir.

Dışkı örneklerinden izolasyon, besiyerinde üremeyi destekleyici maddelerin ve selektif ajanların birlikte bulunduğu durumlarda daha kolaylaşır. *Campylobacter* besiyerlerinin çoğunda üremeyi destekleyici madde olarak hayvan kanı kullanılır. Kanın değişken kalitede olması, kontaminasyona açık bulunması ve göreceli olarak pahalı olması nedeni ile kan içermeyen besiyerleri daha çok tercih edilmektedir. Butzler ve Blaser Wang besiyeri koyun kanı, Skirrow besiyeri ise lizis olmuş at kanı içermektedir. Kan içermeyen selektif agar besiyerlerinde ise kanın görevini kömür tozu, ferroz sülfat, sodyum piruvat ve casein hydrolysat üstlenmiştir. Selektif maddeler olarak besiyerlerine bir veya daha çok antibakteriyel ajan ilave edilir. Sefaperozon, kolistin, vankomisin, rifampin, polimiksin, trimetoprim, sefalotin, amfoterisin B kullanılan antibakteriyel ajanlardır. Sefaperozon *C. jejuni*'nin üremesine imkan verirken normal florayı inhibe eden en etkili ajandır. *Campylobacter* izolasyonlarındaki başarıları yönünden, kan içeren ve kan içermeyen besiyerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda modifiye-CCDA besiyerinin en uygun besiyeri olduğu vurgulanmaktadır (25, 51).

Dışkı örneklerinden *Campylobacter* türlerinin izolasyonu, selektif besiyerine, uygun ısıda inkübasyon ve inkübasyon atmosferine bağlıdır. Çalışmamızda, *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türlerinin izolasyonu için CAT supplementi modifiye-CCDA besiyeri kullanılmış, 37°C ve 42°C 'de mikroaerofil şartlarda inkübe edilmiştir (51).

Campylobacter türlerinin meydana getirdiği ishallerde eğer hastada yüksek, ateş, kanlı ishal, günde sekizden fazla dışkılama hikayesi mevcutsa antibakteriyel tedavi verilmelidir. Antibakteriyel tedavi barsak dışı enfeksiyonlarda da endikedir (8).

Eritromisin, gentamisin ve geniş spektrumlu florokinolonlar *Campylobacter* enfeksiyonları için önerilmektedir. Bu ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle direnç oranında

artış bildirilmektedir. Hastalarda doğru antibiyotığın seçilmesi için antibiyotik duyarlılığının bilinmesi gerekmektedir (89).

Çalışmamızda 150 çocuğa ait dışkı örneklerinin birinde *C. jejuni* ve diğerinde *C. lari* olmak üzere iki *Campylobacter* türü izole edilmiştir. İzole edilen bu suşların antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını belirlemek amacıyla disk difüzyon yöntemi kullanılarak antibiyogram yapılmıştır. Bunun için ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson, seftazidim, sefaperozon, amikasin, gentamisin, eritromisin, azitromisin, tetrasiklin, gentamisin, siprofloksazın, trimetoprim-sulfametoksazol, aztreonam ve kloramfenikol diskleri kullanılmıştır.

İzole ettiğimiz iki suшта da trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç gözlenmiştir. Bunun yanında *C. jejuni*'de sefaperozon ve ampisiline karşı direnç olduğu bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere karşı direnç gözlenmemiştir.

Yapılan bir çalışmada Akan ve arkadaşları 1994'de 119 *Campylobacter* suşunun antibiyotik duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemi ile incelemişler ve *Campylobacter* türlerinde en fazla trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç (%90.8) geliştiğini saptamışlardır (77).

Pigrau ve arkadaşlarının 1997'de İspanya'da 58 *Campylobacter* suşu ile yaptıkları çalışmalarında sefolatine %82, trimetoprim-sulfametoksazole %79, kinolonlara %54, ampisiline %20, eritromisine %7, amoksisilin-klavulanik asite %4 oranında direnç olduğunu, gentamisine ve tetrasikline tüm suşların duyarlı bulunduğunu göstermişlerdir (56).

Eritromisin, *Campylobacter* ishallerinde yüksek doku düzeyi sağlaması, ciddi toksitesinin az olması ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir (90).

Campylobacter türlerinin tedavisinde kullanılacak diğer antibiyotik grubu ise tetrasiklinlerdir. Tetrasiklin direncinin konjugatif plazmid pUA466'ya bağlı olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda tetrasiklin direncinin %0-43 arasında değiştiği bildirilmektedir (91). Çalışmamızda tetrasiklin direnci gözlenmemiştir.

Kinolon grubu antibiyotikler son yıllarda akut bakteriyel ishallerin profilaksi ve tedavisinde kullanılan ajanlardır. Bununla birlikte çocukluk çağında kinolon grubu antibiyotiklerin kullanılmasındaki sakıncalar mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Genelde termotoleran *Campylobacter* türlerinin çoğu beta-laktam antibiyotiklerin büyük bölümüne dirençlidir. Beta-laktam antibiyotiklere dirençte, suşların beta-laktamaz üretimleri, penisilin bağlayan proteinlere bağlanma yeteneği ve *Campylobacter*'in dış membranında bulunan porinlerden içeriye penetre olamamaları rol oynar. *Campylobacter* türlerinin %83-92'si beta-laktamaz üretir (92).

Çeşitli çalışmalarda ampisilin direnci %20-69 arasında bildirilmekte olup bizim çalışmamızda da bir suş ampisiline dirençli bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada çocukluk çağında görülen ishal etkenleri arasında *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türlerinin görülme sıklığını belirlemek için 0-14 yaş grubunda 90'ı kız, 60'ı erkek olmak üzere, toplam 150 ishalleri çocuğa ait dışkı örnekleri araştırılmıştır. Bu çocuklara ait dışkı örnekleri *C. upsaliensis* ve diğer *Campylobacter* türleri yönünden incelenmiştir.

1. Çocuklara ait dışkı örnekleri incelemesinden önce ön çalışma olarak Mersin Büyükşehir Hayvan Barınağı'nda bulunan 50 köpekten dışkı örneği alınmış, 1 dışkı örneğinde *C. upsaliensis* (%2), 2 dışkı örneğinde *C. coli* (%4) ve 3 dışkı örneğinde *C. jejuni* (%6) izole edilmiştir.

2. 150 çocuğa ait dışkı örneğinin 2'sinde (%1.33) *Campylobacter* türü izole edilmiştir. İzole edilen her iki *Campylobacter* türü de 0-2 yaş grubunda olmuştur.

3. İzole edilen *Campylobacter*'lerin n 1'i (%0.66).3) *C. jejuni* ve 1'i (%0.66) *C. lari* olarak tiplendirilmiştir. Kontrol grubunda *Campylobacter* türüne rastlanmamıştır.

4. Çocuklara ait örneklerde *C. upsaliensis* izole edilememiştir.

5. Yaş gruplarına göre *Campylobacter* izolasyonu yönünden Ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (Ki-kare=1.351, sd=1 p>0.05).

6. Etken izolasyonları yönünden cinsiyetler arasında Ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05).

7. İzole edilen her iki suşa da erkek çocuklarına ait dışkı örneklerinde rastlanmıştır.

8. *C. jejuni* Mart ayında, *C. lari* ise Nisan ayında izole edilmiştir.

9. İzole edilen *Campylobacter* 'lerin *disk difüzyon* yöntemi ile; ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson, seftazidim, sefaperozon, amikasin, gentamisin, eritromisin, azitromisin, tetrasiklin, gentamisin, siprofloksazin, trimetoprim-sulfametoksazol, aztreonam ve kloramfenikole karşı duyarlılıkları araştırılmıştır. *C. jejuni* trimetoprim-sulfometaksazol, ampisilin ve sefaperozona dirençli, diğer antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur.

10. *C. lari* trimetoprim-sulfometaksazol ve sefalotin dışındaki diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, 0-14 yaş grubu arasındaki çocuklarda sık karşılaşılan bakteriyel ishal etkenlerinin önemli nedenlerinden olan *Campylobacter* türlerinin yol açtığı ishallerde daha fazla önem verilmesi ve yaz aylarında tanıda düşünülmesi, özellikle evde kedi köpek besleyenlerde görülen çocukluk çağı ishallerinin de *C. upsaliensis* yönünden değerlendirilmesinin yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Guerrant RL, Bobak DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *New Eng J Med* 1991; 325:327-340
2. Ketley JM. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. *Microbiol* 1997;143:5-21
3. Türkiye Nüfus ve Sağlık araştırması.Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri Enstitüsü, Measure/DHS Macro International INC, Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu 1998; 20-21
4. Cruz JR, Cano F, Bartlett AV, Mendez H. Infection, diarrhea, and dysentery caused by *Shigella* species and *Campylobacter jejuni* among Guatemalan rural children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:216-223.
5. Akitoye O, Coker, Raphael D, Isokpehi, Bolaji N. Human *Campylobacteriosis* in Developing Countries *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8:3
6. Özen N, Kaleli İ, Şengül M. Akut Gastroenteritli olgularda *Campylobacter* sıklığının Araştırılması *Mikrobiyoloji Bülteni* 1999; 33:89-98
7. Zarakolu P, Cem O. Çocukluk çağı ishallerinde etken olarak *Campylobacter jejuni* sıklığının araştırılması *Mikrobiyoloji Bülteni* 1999; 33:157-161
8. Engberg J, Frank M. Quinolone and Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*:Resistance Mechanisms and Trends in Human Isolates *Emerging Infections Diseases* 2001 7:1
9. Bilgehan H: *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*:1.Baskı. Barış Yayınları İzmir, 1992:605
10. Janvier B, Ayraud S. Immunogens of interest for the diagnosis of *Campylobacter jejuni* infections *Immunology and Medical Microbiology* 2000 ; 27:263-268
11. Steinhauserova I, Ceskova J, Fojtikova K. Identification of thermophilic *Campylobacter spp.* by phenotypic and molecular methods *The Society for Applied Microbiology* 2001; 90: 470-475
12. Hindiyeh M, Jense S, Hohman S, Beneth H. Rapid detection of *Campylobacter jejuni* in Stool Specimens an Enzyme Immunassay and Surveillance for *Campylobacter upsaliensis* in the Greater Salt Lake City Area *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 22:3076

13. Steinhauserova I, Fojtikova K. The incidence and PCR detection of *Campylobacter upsaliensis* in dogs and cats *The Society for Applied Microbiology* 2000;31:209-212
14. Darka Ö, Akyön Y. Tavuk eti ve *Campylobacteriosis* *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004 35:100-102
15. Charlotte M, Shaffer N, Edmonds P, Barret T. Human Disease Associated with "*Campylobacter upsaliensis*"(Catalase-Negative or Weakly Positive *Campylobacter* Species) in the United States *Journal of Clinical Microbiology* 1989; 27: 66-73
16. Steele T, Sangster N, Lanser A. DNA relatedness and biochemical features of *Campylobacter spp* isolated in Central and South Australia. *Journal of Clinical Microbiology* 1985; 22:71-74
17. Sandsedt K, Walder M. Thermotolerant *Campylobacter* with no or weak catalase activity isolated from dogs. *Current Microbiology* 1993; 8,:209-213.
18. Lastovica A. J, "*Campylobacter upsaliensis*" Isolated from Blood Cultures of Pediatric Patients *Journal of Clinical Microbiology* 1989; 27: 657-659
19. Bourke B, Chan VL, Sherman P. *Campylobacter upsaliensis*: waiting in the wings. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:440-9.
20. Diker K. S, Arda M, Aydın N, Minbay A :*Özel Mikrobiyoloji* 1997 4.Baskı Medisan yaynevi s :125-136
21. Anja M, Klana D, Shaw M. Fatal Case of *Campylobacter lari* Prosthetic Joint Infection and Bacteremia in an Immunocompetent Patient. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40:1053-1055
22. Engberg J Harrington CAS, Smidt PG: Prevalence of *Campylobacter Arcobacter, Helicobacter* and *Sutterella spp*. In human fecal samples as estimated by reevaluation or isolation methods of *Campylobacters*. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38: 286-291
23. Sandberg M, Bergsen B, Hofsagen M, Skjerve E, Kruse H. Risk factors for *Campylobacter* infection in Norwegian cats and dogs. *Preventive Veterinary Medicine* 2002; 55:241-253
24. Erdem B, Ustaçelebi Ş, Mutlu G, Imir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö (eds), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı*. Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 1999; 517-526.

25. Endtz HP, Ruijs GJHM, Zwinderman AH, Reijden TVD, Biever M, Mouton RP. Comparison of six media, including a semisolid agar, for the isolation of various *Campylobacter* species from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1007-1010.
26. Nachamkin I, Skirrow MB. *Campylobacter*, *Arcobacter* and *Helicobacter*. In Balows *Systematic Bacteriology*. Collier L, Balows A, Sussman M *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 1998; 1237-1256.
27. Buck GE, Fojtasek C, Calvert K, Kelly T. Evaluation of the campypak II gas generator system for isolation of *Campylobacter fetus* subsp *jejuni*. *J Clin Microbiol* 1982; 15:41-42.
28. Dalius J, Khamessian A. Isolation of *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* from a Patient with Cellulitis *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40: 4792-4796
29. Goossens H, Butzler JP. Isolation of *Campylobacter spp.* From stool specimens with semisolid medium. *Journal of Clinical Microbiology* 1982 ;15: 770-771
30. Kaplan RL, Goodman LJ, Barrett JE, Trenholme GM, Landau W. Comparison of rectal swabs and stool cultures in detecting *Campylobacter fetus* subsp *jejuni*. *J Clin Microbiol* 1982; 15:959-960
31. Lior H. New, extended biotyping scheme for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter lariidis*. *J Clin Microbiol* 1984; 20:636-640.
32. Kapperud G, Lassen J, Lauwers S. Serotyping and biotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from sporadic cases and of breaks in Norway *Journal of Clinical Microbiology* 1984 ; 19: 157-160
33. David L, Woodward G, Frank G Identification of *Campylobacter* Heat-Stable and Heat-Labile Antigens by Combining the Penner and Lior Serotyping Schemes *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40: 741-745
34. Grogono R, Blaser M, Ahmadi M. Role of S-Layer Protein Antigenic Diversity in the Immune Responses of Sheep Experimentally Challenged with *Campylobacter fetus* subsp. *Journal of Clinical Microbiology* 2003 71: 147-154
35. Jackson C. J, Fox A. J, Jones D. Associations between Heat-Stable (O) and Heat-Labile (HL) Serogroup Antigens of *Campylobacter jejuni*: Evidence for Interstrain Relationships within Three O/HL Serovars *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36: 2223-2228

36. Ayling R.D, Woodward M. J, Evans S, Newell DG. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products applied to the differentiation of poultry *Campylobacters* for epidemiological investigations. *Res. Vet Sci* 1996; 60:168-72
37. Marshall R. Monteville and Michael E. Konkel Fibronectin-Facilitated Invasion of T84 Eukaryotic Cells by *Campylobacter jejuni* Occurs Preferentially at the Basolateral Cell Surface *American Society for Microbiology* 2002;70:6665-6671
38. Takahiko I, Yoshimitsu M, Shunichiro K. The Iron-Binding Protein Dps Confers Hydrogen Peroxide Stress Resistance to *Campylobacter jejuni* *Journal of Bacteriology* 2003;185:1010-1017
39. Richard L. Richard L, Christine A, Ross A. Production of a Unique Cytotoxin by *Campylobacter jejuni* *Infection and Immunity* 1987; 55:2526-2530
40. Mooney A, Clyne M, Curran T. *Campylobacter upsaliensis* exerts a cytolethal distending toxin effect on HeLa cells and T lymphocytes *Microbiology* 2001; 147:735-743
41. Ang C. W, De Klerk M. A. Endtz H. P. Guillain-Barre' Syndrome and Miller Fisher Syndrome-Associated *Campylobacter jejuni* Lipopolysaccharides Induce Anti-GM1 and Anti-GQ1b Antibodies in Rabbits *Infection and Immunity* 2001; 69:2462-2469
42. Chuman Y, Takata T, Sameshima H. *Campylobacter fetus* Bacteremia in a Patient with Adult T Cell Leukemia *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:1497-1498
43. Ankn Ö, Haşçelik G. *Campylobacter* türlerinin çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları *Mikrobiyoloji Bülteni* 1994; 28:122-126
44. Metherell LA, Logan JM, Stanley J. PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for detection and identification of *Campylobacter* species: application to isolates and stool samples. *J Clin Microbiol* 1999; 37:433-435.
45. Alugupalli K, Kalfas S. Degradation of lactoferrin by periodontitis-associated bacteria. *FEMS Microbiol Letter* 1996; 1:145:209
46. Van Etterijck R, Breynaert J Isolation of *Campylobacter concisus* from Feces of Children with and without Diarrhea *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34(9):2304-6.
47. Stephen L. W. Confirmation of Human *Campylobacter concisus* Isolates Misidentified as *Campylobacter mucosalis* and Suggestions for Improved

- Differentiation between the Two Species *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32: 2305-2306
48. Moser I, Rieksneuwöhner, Lentzsch P. Genomic Heterogeneity and O-Antigenic Diversity of *Campylobacter upsaliensis* and *Campylobacter helveticus* Strains Isolated from Dogs and Cats in Germany *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39:2548-2557
49. Strid M, Engberg J, Larsen B, Begtrup K. Antibody Responses to *Campylobacter* Infections Determined by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: 2-Year Follow-Up Study of 210 Patients *Clinical and Diagnostic Immunology* 2001; 8:314-319
50. Maher M, Finnegan C, Collins E. Evaluation of Culture Methods and a DNA Probe-Based PCR Assay for Detection of *Campylobacter* Species in Clinical Specimens of Feces. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41:2980-2986
51. Byrne C, Doherty D, Mooney A, Byrne M Basis of the Superiority of Cefaperazone Amphotericin Teicoplanin for Isolating *Campylobacter upsaliensis* from Stools *Journal of Clinical Microbiololoy* 2001; 39:2713-2716
52. Merino F.J, Agulla A, Villasante A. Comparative efficacy of seven selective media for isolating *Campylobacter jejuni*. *Journal of Clinical Microbiology* 1986; 26:451-452
53. Karmali A, Simor A, Roscoe M. Evaluation of a Blood-Free, Charcoal-Based, Selective Medium for the Isolation of *Campylobacter* Organisms from Feces *Journal of Clinical Microbiology* 1986; 23:456-459
54. Scotter SL, Humprey TJ, Henley A. Methods for the detection of thermotolerant *Campylobacters* in foods results of an inter laboratory study. *Journal Applied Bacteriology* 1993;74:155-163
55. Murray PR, Baron J, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH *Manual of Clinical Microbiology*. 6.Ed. ASM Press, Washington,1995;483-491
56. Pigrau C, Bartolome R, Almirante B, Planes AM, Gavalda J, Pahisa A. Bacteremia due to *Campylobacter* species:clinical findings and antimicrobial susceptibility patterns.*Clin Infect Dis* 1997; 25:1414-1420
57. Shahid M, Amjad M, Kazmi S. Breast feeding may protect children against *Campylobacter jejuni* associated diarrhoea. *J Coll Physicians Surg Pak*. 1996; 6.43-46
58. Morishita TY, Aye PP, Harr BS. Evaluation of an avian specific probiotic to reduce the colonization and shedding of *C. jejuni* in broilers. *Avian Dis*. 1997; 41:850-5

59. Nachamkin I, Fischer SH, Yang XH, Benitez O, Cravioto A. Immunoglobulin A antibodies directed against *Campylobacter jejuni* flagellin present in breast-milk. *Epidemiology Infect.* 1994;112:359-65
60. Byrne C. Efficient Isolation of *Campylobacter upsaliensis* from Stools *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39: 4222-4223
61. Sails A, Bolton FJ, Fox A. A reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for the detection of thermophilic *Campylobacter* spp *Molecular and Cellular Probes* 1998;12:317-322
62. Kapperud G, Skjerve E, Bean N. Risk Factors for Sporadic *Campylobacter* Infections: Results of a Case-Control Study in Southeastern Norway *Journal of Clinical Microbiology* 1992;30:451-452
63. Cruz JR, Cano F, Bartlett AV, Mendez H. Infection, diarrhea, and dysentery caused by *Shigella* species and *Campylobacter jejuni* among Guatemalan rural children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:3117-3121
64. Skirrow MB. Epidemiology of *Campylobacter* enteritis. *Int J Food Microbiol.* 1991;12:9-16
65. Pazzaglia G, Bourgeois AL, Araby I. *Campylobacter*-associated diarrhoea in Egyptian infants: epidemiology and clinical manifestations of disease and high frequency of concomitant infections *J Diarrhoeal Dis Res* 1993;11: 6-13
66. Wanyenya I, Muyanja C, Nasinyama GW. Kitchen practices used in handling broiler chickens and survival of *Campylobacter* spp. on cutting surfaces in Kampala, Uganda. *J Food Prot.* 2004; 67:1957-60
67. Kapperud G, Aasen S. Descriptive epidemiology of infections due to thermotolerant *Campylobacter* spp. in Norway, 1979-1988. *Environmental Microbiology* 2000; 66:1-9
68. Astrid S, Vardund T, Lund V. Detection of Small Numbers of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Cells in Environmental Water, Sewage, and Food Samples by a Seminested PCR Assay *Applied and Environmental Microbiology* 1999; 65:1636-1645
69. Wassenaar TM, Newell D. Genotyping of *Campylobacter* spp. *Applied and Environmental Microbiology* 2000;66:1-9
70. Atypical *Campylobacters* Associated with Gastroenteritis *Journal of Clinical Microbiology* 1987;25:1248-1252

71. Pickering LK, Snyder JD. In: Berman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Gastroenteritis *Nelson Textbook of Pediatrics W.B* 15th ed. Saunders Company .Philadelphia 1996 : 721-724
72. Blaser MJ, Well JC, Feldman RA, Pollard RA, Allen JR, *Campylobacter enteritis in the United States Ann Intern Med* 1983; 98:360-365
73. Champion L, Best L, Frost J. Comparison of Pulsed-Field Gel Electrophoresis and Amplified Fragment Length Polymorphism Techniques for Investigating Outbreaks of Enteritis Due to *Campylobacters Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40:2263-2265
74. Larrosa A, Ruiz M, Aguilar S. Utility of studying feces for the diagnosis and management of infants and preschool children with acute diarrhea. *Salud Publica Mex.* 2002;44:328-24
75. Engberg J, Harrington C, Smidt PG. Prevalence of *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter* and *Sutterella spp.* In human fecal samples as estimated by reevaluation or isolation methods of *Campylobacters. J Clin Microbiol* 2000; 38: 286-291
76. Echeverria P, Taylor DN, Leksomboon U. Case control study of endemic diarrheal disease in Thai children *J Infect Disease* 1989;160: 182
77. Simango C, Nyanahana M. *Campylobacter enteritis in children in an urban cocommunity. Cent Afr J Med.* 1997;43:172-5
78. Akan ÖA, Hasçelik G, Akyön Y, Yurdakök K. *Campylobacter türlerinin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. Mikrobiyoloji Bülteni* 1994; 28:122-126
79. Gültekin A, Gökalp A, Bakıcı MZ, Oğuz A, Sağnak G: Sivas yöresinde ishal etkenleri *İnfek Derg* 1987;1:239-246
80. Mutlu G, Pamukçu M. 0-5 yaş arası çocuk ishallerinde *Campylobacter* ve diğer patojen bakterilerin aranması. *İnfeksiyon Derg* 1988; 2:335-34
81. Yıldırım MS, Fazlı ŞA: Kayseri ve yöresinde bakteriyolojik kültür için gönderilen dışkı örneklerinde *Campylobacter*'lerin izolasyon ve *identifikasyonları İnfeksiyon Dergisi.* 1988;317-322
82. Aşçı Z, Kılıç SS, Orak S. Elazığ yöresinde diyareli hastalarda *Campylobacter jejuni*'nin yaygınlığı üzerine bir araştırma. *İnfeksiyon Dergisi* 1989;3:511-518.
83. Hasçelik G, Akyön Y, Diker S, Berkman E. *Campylobacter enteritis among Turkish children. J Islam Acad Sci* 1989; 2:201-203

84. Hasçelik G, Akyön Y, Hayran M, Yurdakök M, Berkman E. *Campylobacter* as a cause of acute enteritis in Turkey. *The Infect Dis* 1991; 6:288-292
85. Akgün Y, Üstünel ME, Bolatlı T. Eskişehir bölgesinde *Campylobacter jejuni*'nin gastroenterit etyolojisindeki yeri. *İnfeksiyon Derg* 1989; 3:365-373.
86. Ertuğrul N, İshal etyolojisinde *Campylobacter jejuni*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 1990.
87. Öztürk R, Midilli K, Oktay K. Çocuk ve erişkin yaş grubu sürgün olgularında *Campylobacter jejuni* ve sıklığının araştırılması *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1994;24:42-45
88. Zarakolu P, Aktepe C, Güvener E. Çocukluk Çağı İshallerinde Etken Olarak *Campylobacter jejuni* Sıklığınının Araştırılması *Mikrobiyoloji Bülteni* 1999 :33:157-161
89. Özkan F, Günhan C. Gastroenteritlerin *Campylobacter* türleri yönünden incelenmesi. *İnfeksiyon dergisi* 1994; 8:127-130
90. Vardund T Erythromycin-Resistant *Campylobacter* Infections in Thailand *Journal of Clinical Microbiology* 1997;169:2984-2989
91. Taylor D, Hiratsuka K Characterization and Expression of Cloned Tetracycline Resistance determinant from *Campylobacter jejuni* Plazmid pUA466 *Journal of Clinical Microbiology* 1987;169:2984-2989
92. Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F. Susceptibilities of B-Lactamase positive and negative strains of *Campylobacter coli* to B-Lactam agents. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1993;37:1174-1176