



**AFYONKARAHİSAR ve KÜTAHYA İLLERİNDEKİ MEZBAHALARDA  
KESİLEN KOYUN, KEÇİ, SIĞIR KARACİĞERLERİ ile KOYUN ABORTE  
FETÜSLERİNDEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN İZOLASYONU ve  
İDENTİFİKASYONU ile ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİNİN TESPİT  
EDİLMESİ**

**Mustafa GÖKÇE**

**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Beytullah KENAR  
Tez No: 2017-015**

**2017 - Afyonkarahisar**

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AFYONKARAHİSAR ve KÜTAHYA İLLERİNDEKİ  
MEZBAHALARDA KESİLEN KOYUN, KEÇİ, SIĞIR  
KARACİĞERLERİ ile KOYUN ABORTE FETÜSLERİNDEN  
CAMPYLOBACTER TÜRLERİNİN İZOLASYONU ve  
İDENTİFİKASYONU ile ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİNİN  
TESPİT EDİLMESİ**

**Mustafa GÖKÇE**

**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Beytullah KENAR**

**Tez No: 2017-015**

**2017 - AFYONKARAHİSAR**

**KABUL ve ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Mikrobiyoloji Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.06.2017



Prof. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU

Afyon Kocatepe Üniversitesi

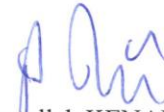
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Tuba İÇA

Dumlupınar Üniversitesi

Üye



Doç. Dr. Beytullah KENAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi olan Mustafa GÖKÇE'nin "Afyonkarahisar ve Kütahya illerindeki mezbahalarda kesilen koyun, keçi, sığır karaciğerleri ile koyun aborte fetüslerinden *Campylobacter* türlerinin izolasyonu ve identifikasyonu ile antibiyotik dirençliliklerinin tespit edilmesi" başlıklı tezi ...../...../..... günü saat .....:.....'da lisansüstü eğitim ve öğretim sınav yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

*Campylobacter* türleri, çeşitli evcil ve yabani hayvanlarda intestinal florada kommensal olarak bulunabilen, gastrointestinal ve genital enfeksiyonlara neden olabilen, hayvanlar ve insanlar için patojen mikroorganizmalardır. Ruminant yetiştiriciliğinde yavru, süt ve et verimi, işletmenin karlılığını belirleyen en önemli parametrelerdir. *Campylobacter* türleri koyun, keçi ve sığırlarda neden oldukları abortus, infertilite, gastrointestinal enfeksiyonlar ve mastitis gibi problemlerle, hayvancılık ekonomisini doğrudan etkilemektedir.

Bu çalışmayla, hayvan sağlığı ve halk sağlığının önemli patojenlerinden olan *Campylobacter* türlerinin, aborte fetüs ve koyun, keçi ve sığır karaciğerlerinde varlığını araştırmak, elde edilen suşların antibiyotik dirençlilik durumlarını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Bu araştırmanın konusu; deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı Prof. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU, Doç. Dr. Esra ŞEKER ve tez danışmanım Doç. Dr. Beytullah KENAR'a, numuneleri toplamamda yardımcı olan mezbahane görevli Veteriner Hekim Halil DİNÇ'e, laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğrencileri Hakan TÜRKOĞLU, Galip Hakan KURT ve Osman SARINAY'a, bu araştırma boyunca maddi ve manevi desteklerinden dolayı Tavşanlı İlçe Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğündeki Veteriner Hekim arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kabul ve Onay .....	ii
Önsöz .....	iii
İçindekiler .....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar .....	vi
Şekiller ve Grafikler .....	vii
Tablolar .....	viii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Tarihçe .....	2
1.2. Sınıflandırma .....	3
1.3. <i>Campylobacter</i> Türlerinin Fiziksel, Kimyasal ve Mikrobiyolojik Özellikleri .....	3
1.4. <i>Campylobacter</i> Türlerinin Virulansı.....	7
1.4.1. Motilite ve Kemotaksis.....	7
1.4.2. Adezyon ve İnvazyon .....	8
1.4.3. Toksin.....	9
1.4.4. Demir.....	10
1.4.5. Hippurat Hidrolizinin Enzimatik Aktivitesi.....	10
1.4.6. Lipooligosakkaritler ve Lipopolisakkaritler.....	11
1.5. <i>Campylobacter</i> Türlerinin Fiziksel ve Kimyasal Etkenlere Duyarlılığı. ....	11
1.6. <i>Campylobacter</i> Türlerinde Antibiyotik Dirençliliği.....	12
1.7. <i>Campylobacter</i> Türlerinin Epidemiyolojisi.....	13
1.7.1 Hayvan Sağlığı.....	14
1.7.2. Gıda ve Halk Sağlığı.....	15
1.8. Evcil Hayvanlarda <i>Campylobacteriosis</i> .....	18
1.8.1. <i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>fetus</i> Enfeksiyonları.....	18
1.8.2. <i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>venerealis</i> Enfeksiyonları.....	19
1.8.3. Termofilik <i>Campylobacter</i> Enfeksiyonları .....	20
1.8.4. <i>C. upsaliensis</i> , <i>C. helveticus</i> ve diğer <i>Campylobacter</i> Enfeksiyonları. ....	22
1.9. <i>Campylobacter</i> Türlerinin İzolasyon ve İdentifikasyonu.....	23
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
2.1. Gereç .....	26
2.1.1. Örneklerin Alınması .....	26
2.1.2. Kullanılan Besiyerleri ve Diğer Kimyasallar .....	26
2.2. Yöntem .....	29
2.2.1. <i>Campylobacter</i> Türlerinin İzolasyon ve İdentifikasyonu .....	29
2.2.1.1. Katı Besiyerlerine Ekim .....	29
2.2.1.2. Gram Boyama .....	30

2.2.1.3. Hareketlilik Testi .....	30
2.2.1.4. Oksidaz Testi .....	30
2.2.1.5. Katalaz Testi .....	31
2.2.1.6. API Campy Testi .....	31
2.2.2. Antibiyotik Dirençliliklerinin Tespiti .....	32
<b>3.BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
3.1. İzolasyon ve İdentifikasyon Sonuçları .....	33
3.2. Antibiyotik Dirençlilik Testlerinin Sonuçları .....	34
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
<b>5. SONUÇ.....</b>	<b>41</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>42</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>44</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

AHBA	Abeyta-Hunt-Bark Agar
C.	<i>Campylobacter</i>
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CCDA	Charcoal-Cefaperozone-Deoxycholate Agar
cdt	Cytolethal distending toxin
Cia	<i>Campylobacter</i> invazyon antijeni
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute
cm	Santimetre
g	Gram
İMS	İmmunomagnetic Separation
kDa	Kilodalton
LOS	Lipooligosakkarid
LPS	Lipopolisakkarid
mCCDA	Modifiye Charcoal-Cefaperozone-Deoxycholate Agar
ml	Mililitre
mm	Milimetre
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µm	Mikrometre
°C	Santigrat derece
OMP	Outer Membrane Proteins
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFGE	Pulsed-Field Gel Electrophoresis
RAPD	Random Amplification of Polymorphic DNA
rDNA	Rekombinant Deoksiribo Nükleik asit
rRNA	Ribozomal Ribo Nükleik asit
VBNC	Viable But Non-Culturable

**ŞEKİLLER ve GRAFİKLER**

**Şekil 1.1.** Gelişmiş ülkelerde *C. jejuni*'nin bulaşma yolları.....18

**Grafik 3.1.** İdentifiye edilen *Campylobacter* türlerinin dağılımı (%).....33

**Grafik 3.2.** *Campylobacter* türlerinin antibiyogram sonuçları.....35





**TABLULAR**

<b>Tablo 1.1.</b> <i>Campylobacter</i> cinsinde yer alan tür ve alt türler ile meydana getirdiği hastalıklar.....	4
<b>Tablo 1.2.</b> <i>Campylobacter</i> türlerinin fenotipik özellikleri.....	6
<b>Tablo 1.3.</b> Bazı <i>Campylobacter</i> türlerinin koloni morfolojileri.....	7
<b>Tablo 1.4.</b> Veteriner Hekimlikte karşılaşılan <i>Campylobacter</i> türleri.....	15
<b>Tablo 1.5.</b> <i>Campylobacter</i> türlerinin izolasyonunda kullanılan bazı zenginleştirme brothları.....	24
<b>Tablo 1.6.</b> <i>Campylobacter</i> türlerinin izolasyonunda kullanılan bazı selektif besiyerleri.....	25
<b>Tablo 3.1.</b> Koyun aborte fetüslerinden identifiye edilen <i>Campylobacter</i> türlerinin örneklerle göre dağılımı.....	34
<b>Tablo 3.2.</b> Karaciğerlerden identifiye edilen <i>Campylobacter</i> türlerinin örneklerle göre dağılımı.....	34
<b>Tablo 3.3.</b> <i>Campylobacter</i> türlerinin antibiyogram sonuçları.....	35
<b>Tablo 3.4.</b> <i>Campylobacter</i> türlerine göre antibiyotik dirençlilik sonuçları.....	36

## 1. GİRİŞ

*Campylobacter* türleri, çeşitli evcil ve yabani hayvanlarda intestinal florada kommensal olarak bulunabilen, gastrointestinal ve genital enfeksiyonlara neden olabilen, hayvanlar ve insanlar için patojen mikroorganizmalardır (Songer ve Post, 2005).

Ruminant yetiştiriciliğinde yavru, süt ve et verimi, işletmenin karlılığını belirleyen en önemli parametrelerdir. *Campylobacter* türleri koyun, keçi ve sığırlarda neden oldukları abortus, infertilite, gastrointestinal enfeksiyonlar ve mastitis gibi problemlerle, hayvancılık ekonomisini doğrudan etkilemektedir (Batmaz, 2013).

Beslenmemizde ciddi yer teşkil eden hayvansal proteinlerin önemli bir kısmı, sığır, koyun ve keçi gibi çiftlik hayvanlarından karşılanmaktadır. *Campylobacter* enfeksiyonları, insanlarda hafif bir gastroenteritis tablosundan, ağır sistemik komplikasyonlara neden olabilen, hayvansal gıda kaynaklı zoonozların üst sıralarında bulunmaktadır. ABD’de yılda yaklaşık 2,1 milyon olan Campylobacteriosis vakasının teşhis ve tedavisi için 0,7–1,4 milyar USD harcanmaktadır. Dolayısıyla hayvanlarda ve hayvansal gıdalarda bulunan patojenlerin ortaya konması, zoonozlarla mücadele ve korunmada oldukça önemlidir (Akan, 2002; Erol, 2007).

Beşeri ve Veteriner Hekimlikte Campylobacteriosis tedavisinde antibiyotikler sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak; özellikle son yıllarda *Campylobacter* spp. ile ilgili genellikle artan oranlarda, fakat bölgesel olarak değişken olduğu gözlenen, antibiyotik dirençliliği bildiren birçok araştırma mevcuttur (Gupta ve ark., 2004; Savaşan ve ark., 2004; Çıbık ve ark., 2014).

## 1.1. Tarihçe

*Campylobacter* spp. ile ilgili ilk bilgilere, 1886 yılında Theodor Escherich tarafından yazılan makalede rastlanmaktadır. İshalden ölen çocukların gaitalarında *Vibrio* benzeri spiral şekilli bakterileri gördüğünden bahsetmiş, ancak bakteriyi üretmediğinden hastalık etkeni olarak değerlendirmemiştir (Butzler ve ark., 1973).

*Campylobacter* kaynaklı enfeksiyonlara ilişkin belirgin ilk veriler Mc Fadyean ve Stockman adındaki iki İngiliz Veteriner Hekimin 1913 yılında abort yapan koyunlardan etkeni izole ettiğini bildirmesiyle elde edilmiştir. Daha sonra Theobald ve Smith (1919) abort yapan sığırlardan izole ettikleri mikroorganizmalara *Vibrio fetus* adını vermişlerdir. Jones ve ark. 1932'de *V. fetus* benzeri bakterileri kış dizanterisine yakalanmış sığır ve buzağuların jejunumundan izole ettiklerini bildirmiş ve bunları *Vibrio jejuni* olarak tanımlamışlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1938 yılında süt kaynaklı 335 kişiyi etkileyen diyare salgını etkeninin *V. jejuni*'ye bağlı olduğu bildirilmiştir. 1944 yılında Doyle ise domuz dizanterisi etkeni olarak izole ettiği mikroaerofilik vibrioları *Vibrio coli* olarak adlandırmıştır. King (1957) serolojik ve biyokimyasal özellikleri farklı iki grup *V. fetus* tanımlamış ve 42°C'de iyi üreyene "*Related Vibrio*" adını vermiştir. King (1957), enteritli insan dışkılarından ilk kez mikroaerofilik *Vibrio* türlerini izole ederek bu mikroorganizmanın insan sağlığı açısından önemine değinmiştir (Doyle, 1982; Stern ve Kazmi, 1989; Diker, 2006).

Sebald ve Veron (1963), *V. fetus* ve *Vibrio bubulus*'u, *Campylobacter* olarak yeni bir cins adı altında tanımlamışlardır. Dekeyser ve arkadaşları (1972) tarafından, membran filtrasyon tekniği kullanılarak kan ve gaitadan *Campylobacter jejuni* izole edilmiştir. Butzler ve ark. (1974), kıvrımlı çubuk bakteri anlamına gelen bu yeni "*Campylobacter*" cinsine ait daha geniş bir açıklama yaparak, sınıflandırmayı oluşturmuşlardır. Skirrow (1977) dışkıdan *Campylobacter* türlerinin izolasyonunu sağlayan selektif kültür yöntemini geliştirmiştir. Bu gelişmenin ardından, izolasyon oranında belirgin bir artış gözlenmeye başlamıştır. Butzler ve Skirrow (1979)

Campylobacteriosis'e ait ilk geniş raporu hazırlamışlardır (Dekeyser ve ark. 1972; Butzler, 2004).

## 1.2. Sınıflandırma

*Campylobacter* kelimesi Yunanca'da "eğik çubukçuk" anlamında kullanılan "kampylos" kelimesinden köken almaktadır (Ruckaberle, 2001).

*Campylobacter* türleri, taksonomik ve filogenetik araştırmalar sonucunda Proteobacteria'ların epsilon alt sınıfına bağlı rRNA süperfamilya VI içinde sınıflandırılmaktadır. Bu süperfamilyada Campylobacteraceae ve Helicobacteraceae familyaları da bulunmaktadır. Campylobacteraceae familyası *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Sulfurospirillum* ve *Thiovulum* cinslerini içine almaktadır (Garrry, 2001).

*Campylobacter* türlerinin fenotipik özelliklerine dayanarak yapılan ilk sınıflandırmanın ardından (Sebald ve Veron, 1963), genotipik özelliklere göre yeniden yapılan ve günümüzde halen kullanılmakta olan yeni sınıflandırmada, *Campylobacter* türleri Proteobacteria takımı içerisinde "rDNA superfamily VI" adlı yeni bir filogenetik gruba dahil edilmiştir (Vandamme ve De Ley, 1991).

2007 yılında yeniden yapılan sınıflandırmaya göre *Campylobacterler* tek bir genus içerisine yerleştirilerek, bu genus 17 tür ve 8 alt tür içermektedir (Hansson 2007).

## 1.3. *Campylobacter* Türlerinin Fiziksel, Kimyasal ve Mikrobiyolojik Özellikleri

*Campylobacter* türleri Gram negatif, hareketli, kapsülsüz, 0,2-0,5 µm genişliğinde 0,5-5,0 µm uzunluğundadırlar. Mikroskobik olarak "S" harfi ya da iki hücrenin uç uca birleşmesi sonucu karakteristik martı kanadı görünümünde olup, eski kültürlerde

**Tablo 1.1.** *Campylobacter* cinsinde yer alan tür ve alt türler ile meydana getirdiği hastalıklar (Nachamkin, 2007)

Etken Adı	Kaynakları	Meydana Getirdiği Hastalıklar	
		İnsanda	Hayvanda
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	İnsan, sığır, vahşi kuşlar, kanatlı, evcil hayvanlar	İshal, sistemik hastalıklar, GBS, Reaktif artrit	İshal, abort
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>doylei</i>	İnsan	İshal	----
<i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>fetus</i>	Sığır, koyun	Abort, sistemik hastalıklar, ishal	Abort
<i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>venerealis</i>	Sığır	----	İnfertilite
<i>Campylobacter coli</i>	Domuz, kuşlar, kanatlı, kedi	İshal	----
<i>Campylobacter lari</i>	Kuşlar, köpek	İshal	----
<i>Campylobacter upsaliensis</i>	Evcil hayvanlar, kanatlı	İshal	İshal
<i>Campylobacter hyointestinalis</i> subsp. <i>hyointestinalis</i>	Sığır, domuz, hamster, geyik	Proktitis, ishal	Proliferatif enteritis
<i>Campylobacter hyointestinalis</i> subsp. <i>lawsonii</i>	Domuz	----	----
<i>Campylobacter mucosalis</i>	Domuz	İshal	Proliferatif enteritis
<i>Campylobacter sputorum</i> biovar <i>sputorum</i>	İnsan	Ağız hastalıkları, apseler	Genital sistem hastalıkları, koyunlarda abort
<i>Campylobacter sputorum</i> biovar <i>paraureolyticus</i>	Sığır	İshal	----
<i>Campylobacter sputorum</i> biovar <i>faecalis</i>	Sığır, koyun	----	Enteritis
<i>Campylobacter lanienae</i>	Domuz, sığır	----	----
<i>Campylobacter insulaenigrae</i>	Deniz memelileri	----	----
<i>Campylobacter hominis</i>	İnsan	----	----
<i>Campylobacter concisus</i>	İnsan	Ağız ve diş hastalıkları	----
<i>Campylobacter curvus</i>	İnsan	Ağız ve diş hastalıkları	----
<i>Campylobacter rectus</i>	İnsan	Ağız ve diş hastalıkları, pulmoner infeksiyonlar	----
<i>Campylobacter showae</i>	İnsan	Ağız ve diş hastalıkları	----
<i>Campylobacter helveticus</i>	Köpek, kedi	----	İshal
<i>Campylobacter gracilis</i>	İnsan	Bas ve boyun hastalıkları	----

iğ veya kokoid formunda, ince uzun mikroorganizmalardır. Spor ve pigment oluşturmazlar. Hücrelerin sitoplazmik membranı altında, hücreyi tamamen kaplayan çok tabakalı bir polar membran bulunur. Bir ya da iki ucunda flagella bulunur. Bu sayede tipik tirbuşon tarzında hareket ederler. Flagella bakterinin bir-iki katı uzunlukta olabilir (Stern ve ark., 1992; Arda ve ark., 1998). *Campylobacter* türleri arasında yalnızca *C. gracilis*'in hareketsiz olduğu bildirilmiştir (Hasçelik ve ark., 2008). *Campylobacter* türlerinin fimbriaları yoktur. Plazmid taşırlar ve bazı plazmidlerin antibiyotik dirençliliğinde etkili oldukları ortaya konulmuştur (Quinn ve ark., 1994).

Genellikle optimal üreme sıcaklıkları 37°C'dir. Ancak termofilik olanlar 42-43°C'de optimal üreme özelliğine sahipken, 37°C'de de üreyebilirler. Bu bağlamda; *C.jenuni*, *C.coli*, *C.lari* türleri termofilik türler olarak tanımlanmıştır. *Campylobacter* türleri mikroaerofilik özelliktedir. Optimal üremeleri için %5 O<sub>2</sub>, %10 CO<sub>2</sub> ve %85 N<sub>2</sub> içeren ortamlara ihtiyaç duymaktadır (Moore ve ark., 2005).

*Campylobacter* türlerinin koloni morfolojilerinin değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Genellikle koloniler pigment ve hemoliz oluşturmazlar. Kolonilerin oluşması ortalama 48-72 saat sonunda gözlenmektedir (Arda ve ark., 1999).

Koloniler nem oranına göre farklı morfolojiler göstermektedir. Buna göre bakteriler; nem oranı düşük olduğunda 1-2 mm çapında konveks, parlak, düzgün kenarlı, hafif opak merkezi koloniler; nem oranı yüksek olduğunda ise 10 mm çapında, basık, yaygın, düzensiz kenarlı ve grimsi renkte koloniler meydana getirirler (Buck ve Kely, 1981; Smibert, 1984; Nachamkin, 2007). *Campylobacter* türlerinin fenotipik özellikleri Tablo 1.2.'de, bazı *Campylobacter* türlerinin koloni morfolojileri Tablo 1.3.'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.2.** *Campylobacter* türlerinin fenotipik özelliklikleri (Nachamkin, 2003)

Organizma	Katalaz	Nitrat Red	Nitrit Red	H <sub>2</sub> İhtiyacı	H <sub>2</sub> S (TSI)	Hippurat Hidrolizi	İndolsil Asetat Hidrolizi	Üreme			Duyarlılık	
								25°C	42°C	% 3.5 NaCl <sub>2</sub> 'li	% 1 Glisinli	Nalidiksik Asit
<i>C. jejuni</i> subsp. jejuni	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	S <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<i>C. jejuni</i> subsp. doylei	D <sup>5</sup>	-	-	-	-	D	+	-	-	+	S	S
<i>C. coli</i>	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	S	R
<i>C. fetus</i> subsp. fetus	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	D	S
<i>C. fetus</i> subsp. veneralis	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	R	S
<i>C. laridis</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	R	R
<i>C. upsalienses</i>	Z <sup>6</sup>	+	-	-	-	-	+	-	-	D	S	S
<i>C. hyointestinalis</i>	+	+	-	D	+	-	-	+	-	+	R	S
<i>C. sputorum</i> biovar sputorum	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	S	S
<i>C. sputorum</i> biovar bulbus	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	R	S
<i>C. sputorum</i> biovar fecalis	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	R	S
<i>C. helveticus</i>	-	+	-	-	-	-	+	D	D	D	S	S
<i>C. mucosalis</i>	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	R	S
<i>C. consisus</i>	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	R	R
<i>C. curvus</i>	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	S	? <sup>7</sup>
<i>C. rectus</i>	-	+	+	+	+	-	+	Z	-	+	S	?
<i>C. showae</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	D	R	S

Red.<sup>1</sup>: Redüksiyonu, TSI<sup>2</sup>: Triple sığar iron agar, S<sup>3</sup>: Duyarlı, R<sup>4</sup>: Dirençli, D<sup>5</sup>: Değişken tepkime, Z<sup>6</sup>: Zayıf Tepkime, ?<sup>7</sup>: İncelenmemiş

**Tablo 1.3.** Bazı *Campylobacter* türlerinin koloni morfolojileri (Songer ve Post, 2005)

Türler	Koloni Morfolojileri
<i>C. coli</i>	Yuvarlak, kabarık, konveks, S tipi, parlak, beyaz-taba rengi; non-hemolitik, 1-2 mm çapında; nemli agarda, basık, düzgün, gri koloniler ekim çizgisi yönünde yayılır
<i>C. fetus</i> subsp. fetus	S tipi, 1 mm çapında, renksiz-krem
<i>C. fetus</i> subsp. venerealis	R tipi, 1-2 mm çapında, yuvarlak, granüler, mat, beyaz, krem ya da taba rengi, basık, düz, gri-bronz, yarı şeffaf, düzensiz kenarlı, ekim çizgisi hattı boyunca yayılabilir.
<i>C. hyointestinalis</i>	48 saat sonra 2mm çapında; yuvarlak, konveks, hafif mukoid, sarımsı
<i>C. jejuni</i> subsp. jejuni	Basık, düz, grimsi, ince granüler, yarı şeffaf, yuvarlak kenarlı düzensiz, kabarık, konveks, S tipi, parlak, 1-2 mm çapında, kirli kahverengi-taba rengine benzer, mat merkezli, kenarı parçalanmış
<i>C. mucosalis</i>	1.5 mm çapında, yuvarlak, kabarık, düzgün, kirli sarı; nemli agar üzerinde dairesel yayılabilir.
<i>C. spurotum</i> subsp. bubulus	<i>C. mucosalis</i> 'e benzer fakat sarı pigment yoktur.
<i>C. spurotum</i> biovarfecalis	Mini-3.5 mm çapında, parlak, S tipi, konveks, yuvarlak, kenarları parçalanmamış
<i>C. upsaliensis</i>	48 saat inkubasyondan sonra mini, non-hemolitik, nemli agarda dairesel yayılma

## 1.4. *Campylobacter* Türlerinin Virulansı

### 1.4.1. Motilite ve Kemotaksis

*Campylobacter* türlerinin konakçının intestinal sisteminde kolonize olmasında en temel virulans faktörleri, kemotaksis ve motilitedir. Nonkemotaktik *Campylobacter* mutantlarının konakçıda kolonize olamadığı saptanmıştır (Takata ve ark, 1992).

Hücre şekli ve flagellum kombinasyonunun *Campylobacter* türlerine visköz ortamlarda yüksek hareketlilik kabiliyeti kazandırdığı bildirilmiştir (Ferrero ve Lee, 1988). Flagellası bulunmayan ve hareketsiz *Campylobacter* mutantlarının kolonize olabileceği, ancak kolonizasyon seviyesinin flagellası olan türlere göre daha düşük olacağı bildirilmiştir. Flagellanın, flagellin A ve flagellin B olmak üzere iki alt



üniteden oluştuğu ve asıl kolonizasyonun flagellin A proteini tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla bu proteini üretebilen türlerin daha hareketli olduğu anlaşılmıştır (Wassenaar ve ark., 1993).

Temel virulans faktörlerinden biri de kemotaksistir. *C. jejuni*'nin kemotaktik hareketleri üzerine yapılan çalışmalarda, çeşitli aminoasitlerin (L-aspartat, L-sistein, L-glutamat ve L-serin), çeşitli organik asitlerin (piruvat, süksinat, fumarat, sitrat, malat ve  $\alpha$ -ketoglutarat), L-fruktozun ve müsünün *Campylobacter* türleri için kemotaksik etki yaptığı ve böylece bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırdığı ortaya konulmuştur (Hugdahl ve ark., 1988).

Moleküler düzeyde, *Campylobacter* türlerinin kemotaksis özelliği ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Ancak identifiye edilen tek regülatörük komponent olan *cheY* geni ile farklı bulgular elde edilmiştir. Bu gende oluşan mutasyonlar invazyon ya da motilite üzerine etkili olmamasına rağmen *in vitro* ortamda kemotaksis kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Ketley, 1997).

#### 1.4.2. Adezyon ve İnvazyon

*Campylobacter* türlerinin bağırsak epitel hücrelerine ve mukus tabakasına yapışmasında etkili olan adezinlerle ilgili yapılan çalışmalarda, hem bağırsak epitel hücrelerine hem de mukus tabakasına tutunabildiği bilinen, flagellalı, flagellası ortadan kaldırılmış ve flagellası hareketsiz hale getirilmiş *Campylobacter* suşları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, flagellalı olan suşların epitel hücrelerine ve mukus tabakasına bağlanma yeteneğinin oldukça yüksek olduğu, flagellası kısaltılmış suşların bağlanma yeteneğinin azaldığı ve flagellasız olan suşların ise bağlanamadığı görülmüştür. Böylelikle flagellanın bir adezyon faktörü olduğu anlaşılmıştır. *C. jejuni*'den lipopolisakkarit (LPS) yapısında adezinler bulunmuş ve bunların epitel hücreleri ile mukus tabakasına bağlanmada önemli rolü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (McSweegan ve Walker, 1986).

*Campylobacter* türlerinin invazyon gösterebilmeleri için önce intestinal epitel hücrelere adhere olmaları gerekmektedir. Adhere olabilen bütün suşların invaze olamayacağı ve özellikle laboratuvar şartlarında üretilen izolatlardan elde edilen suşların invazyon özelliklerinin daha iyi olduğu görülmüştür (Konkel ve Joens, 1989).

*Campylobacter* türleri, konakçı ökaryot hücrelerinde bulunan safra tuzları ve bazı komponentlere karşı gösterdiği bir tepki olarak *Campylobacter* invazyon antijeni (Cia) proteinlerini sentezlemektedirler, Cia proteinleri invazyon antijeni olarak görev almaktadırlar (Rivera-Amill ve ark., 2001).

### 1.4.3. Toksin

*Campylobacter* türlerinin toksinleri sitotoksin ve enterotoksin özelliktedirler. Yapı ve fonksiyon olarak kolera toksinine benzerler. Kolera antitoksini ile inaktive olurlar (Ruiz-Palacios ve ark., 1983).

Sitotoksinler hücre içinde ve hücreler arasında etki gösteren ve hedef hücreyi öldüren proteinlerdir. Hücre içinde etki gösteren sitotoksinler hücreye yapıştıktan sonra sitoplazmaya ulaşarak hücreyi öldürürler. Diğer sitotoksinler ise hedef hücre porlarında malformasyonlar oluştururlar. Hücre içinde sitotoksin ve granül içeriklerinin salıverilmesini sağlarlar. Böylece konakçı dokularında hafif lokal bozukluklar ortaya çıkar. Bununla birlikte, sitotoksinler lökosit, granülosit ve makrofajları öldürerek immun yanıtın baskılanmasına neden olurlar (Ketley, 1997; Wassenaar, 1997).

Sitotoksik özellikteki *Campylobacter* toksinleri şunlardır: (Wassenaar, 1997).

1. Molekül ağırlığı 70-kDa olan HeLa hücreleri üzerinde toksik etkisi olan fakat Vero ve hayvan hücresine etkisi olmayan toksin
2. HeLa ve Vero hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olan toksin

3. Cytolethal distending toxin (cdt)
4. Shigella benzeri toksin
5. Hemolitik etkili sitotoksin
6. Hepatotoksin

Enterotoksinler, hedef hücre reseptörlerine bağlanabilme yeteneğine sahip proteinlerdir. Hedef hücrenin adenilat siklaz düzenleyici sistemini bozarlar. Böylece hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyesi yükselir. Hücreler arasında ve içinde iyon dengesi bozulur. İyon dengesinin bozulması, sıvının bağırsaklara sekresyonunu artırır ve ishallerin oluşmasına neden olur (Wassenaar, 1997; Wassenaar ve Blaser, 1999).

#### **1.4.4. Demir Kullanımı**

*Campylobacter* türleri düşük molekül ağırlığındaki demir bağlayıcı bileşikler üretemezler. Buna rağmen eksojen olarak kullanabilme yetenekleri vardır. *Campylobacter* türleri *ceuE* geni tarafından kodlanan demir transport sistemine sahiptir. Bu sistem invazyonda önemli rol oynar ve bağırsak kanalındaki sideroforları yakalayıp konağa ait demir bağlayıcı proteinleri taşır (Field ve ark., 1986).

#### **1.4.5. Hippurat Hidrolizinin Enzimatik Aktivitesi**

Hippurat hidroliz aktivitesi, *C. jejuni*'nin *hipO* geni tarafından kodlanan spesifik hippurat hidroliz enzimi ile oluşmaktadır (Hani ve Chan, 1995). Enzim metallokarboksipeptidaz etkili olması nedeni ile gümüş, bakır ve demir iyonlarına duyarlılık gösterir (Steele ve ark., 2006).

#### 1.4.6. Lipooligosakkaridler ve Lipopolisakkarid

LPS'lerin insan embriyonik bağırsak hücrelerine adezyonunda önemli rol oynadıkları *in vitro* ortamlarda yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır (McSweegan ve Walker, 1986). *Campylobacter* türleri, LPS ya da lipooligosakkaridlerden (LOS) birini veya her ikisini birlikte üretebime kabiliyetine sahiptirler (Aspinall ve ark., 1994). LPS; serum dirençliliği, fagositik yıkıma karşı direnç oluşumu ve hücre toksisitesinde rol oynarlar (Ketley, 1997). LPS aynı zamanda adezin olarak görev yaparlar. Kolonizasyon, invazyon ve yangı gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir (Poly ve ark., 2004).

#### 1.5. *Campylobacter* Türlerinin Fiziksel ve Kimyasal Etkenlere Duyarlılığı

*Campylobacter* türleri diğer Gram negatif bakterilere göre fiziksel ve kimyasal etkilere karşı yüksek derecede duyarlılık gösterir. Doğrudan güneş ışınlarına maruz kalma, serbest oksijen konsantrasyonu, kuruluk durumu ve ısı değişimleri gibi fiziki olumsuzluklar ile yüksek ve düşük pH (pH>7,8 veya pH<4,5), %1'lik Sodyum hipoklorit, %70'lik ethanol, %0,5'lik gluteraldehit, %2'lik formaldehit, %0,5'lik iyot ve %0,5'in üzerindeki NaCl<sub>2</sub> gibi, kimyasal ajanların düşük konsantrasyonları bu türü kısa sürede inaktif hale getirir. Termofilik *Campylobacter* suşları 30°C'nin altında üreyemezler. Ancak güneş ışığıyla direkt temasın ve kimyasal dezenfektanların olmadığı sular ve gıda örneklerinde 4°C'de bir hafta, -20°C'de 12 hafta, piliç etinde -15°C'de 30 hafta, -18°C'de 8 hafta canlı kalabilirler. *Campylobacter* türlerinin büyük baş hayvanların yaşadıkları bataklıklarda 4°C'de 41 gün, 37°C'de 7 gün canlılığını koruyabildiği ortaya konulmuştur (Doyle ve Roman, 1982).

Isıya son derece duyarlı olan *Campylobacter* türleri katı ve sıvı gıdalar içerisinde 60°C'de kısa sürede inaktive olurlar. Standart şartlarda klorlanan içme suyu ve pastörize edilmiş süt içerisindeki *Campylobacter* türlerinin inaktive olduğu bildirilmiştir (Obiri-Danso ve ark., 2001).

*Campylobacter* türlerinin, makrolidler ve kinolon grubu antibiyotiklere genellikle duyarlı, sefalotin, sefaperazon, sefazolin gibi sefalosporin grubu antibiyotiklerle trimethoprime karşı dirençli oldukları bildirilmiştir. *C. lari* suşlarının nalidiksik asite de dirençli olması tanı koymada yardımcı olup onun diğer termofilik türlerden ayırt edilmesinde kullanılmaktadır (Winn ve ark., 2006).

*Campylobacter* türlerinin, aerobik şartlarda, ılık veya kuru ortamlarda canlılıklarının zayıf olduğu bilinmektedir. Suda uzun süre bulunan *C. jejuni*'nin kokoid forma geçerek durgunluk fazına girdiği ve bu fazda iken selektif olmayan besi yerleri kullanılarak kültüre edilmelerinin mümkün olmadığı görülmüştür. Bu süre zarfında canlı fakat kültüre edilemez olarak tanımlanan kokoid forma geçtikleri bildirilmiş ve bu form Viable But Non-Culturable (VBNC) olarak adlandırılmıştır (Rolling ve Colwell, 1986; Jones ve ark., 1991).

*Campylobacter* türlerinin gelişimi için mikroaerobik ortam gerekir. Oksijen konsantrasyonu yüksek ortamlarda reaktif oksijen ara ürünleri bakteriyi inhibe edebilir. Ancak yapılan çalışmalarda *Campylobacter* türlerinin oksijenli ortamlarda da canlı kalabilmek amacıyla demir taşıma sistemi destekli süperoksit dismutaz, alkil hidroperoksit redüktaz ve katalaz (KatA) gibi enzimleri sentezledikleri ortaya çıkmıştır (Jones ve ark., 1993; Pesci ve ark., 1994; Purdy ve Park, 1994; Grant ve Park, 1995; Baillon ve ark., 1999; Purdy ve ark., 1999).

## **1.6. *Campylobacter* Türlerinde Antibiyotik Dirençliliği**

*Campylobacter* türlerinde görülen antibiyotik dirençliliği, kromozomlarda meydana gelen mutasyonlarla ve başka bir bakteriden plazmid veya transpozon transferi yoluyla gelişmektedir (Taylor ve Courvalin, 1988).

*Campylobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde eritromisin ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Enterik patojenleri etki spektrumuna alan kinolon grubu

antibiyotikler, geniş spektrumları nedeniyle tetrasiklinler ve gentamisin de sıkça kullanılmaktadır. *C. jejuni* ve *C. coli* sefalotin, trimetoprim, basitrasin, novobiyosin, rifampin gibi birçok antibiyotiğe ise doğal olarak dirençlidir (Wilson ve ark., 2000; Avrain ve ark., 2003; Ge ve ark., 2003; Ishihara ve ark., 2004; Pratt ve Korolik, 2005).

Yapılan araştırmalarda *Campylobacter* türlerinin birçok antibiyotiğe farklı oranlarda direnç geliştirdiği bildirilmektedir. Bunların başını genellikle yıllara göre artan oranlarla kinolonlar, tetrasiklinler ve makrolidler çekmektedir. Gentamisine ilgili ciddi bir tehditin varlığına dair, herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Oluşan dirençlerin coğrafi bölgeye göre de farklılık gösterdiği görülmektedir. Hayvanlardan elde edilen izolatların insanlarda elde edilenlere göre aynı antibiyotiğe karşı daha yüksek direnç gösterdiği de dikkat çekmektedir (Engberg ve ark., 2001; Gaudreau ve Gilbert, 2003; Gupta ve ark., 2004; Mayrhofer ve ark., 2004; Senok ve ark., 2007; Luangtongkum ve ark., 2009).

Ülkemiz broyler işletmelerinde yapılan bir araştırmada; 1987 yılında elde edilen *Campylobacter* suşlarında enrofloksasin ve siprofloksasine karşı direnç bulunamamış, nalidiksik aside karşı %5,5 ve 1992'de ise %7,3 direnç saptanmıştır. Aynı çalışma 2000 yılında tekrarlandığında ise aynı sırayla %75,5, %73, %94,5 oranında direnç tespit edildiği bildirilmiştir. Bu ciddi artışın sebebi olarak da ülkemizde 1989 yılından itibaren kullanılmaya başlanan kinolonların, hayvanlarda kontrolsüz kullanımına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (Savaşan ve ark. 2004).

### **1.7. *Campylobacter* Türlerinin Epidemiyolojisi**

*Campylobacter* türlerinin zoonoz nitelikte enfeksiyonlara sebep olmaları ve çalışmamızın hayvan sağlığıyla beraber insan sağlığını ilgilendiren materyallerden oluşması sebebiyle, epidemiyoloji konusu gıda ve halk sağlığı ile hayvan sağlığı olmak üzere, iki ayrı başlık altında incelenecektir.

### 1.7.1 Hayvan Sağlığı

*Campylobacter fetus* subsp. *fetus* koyunlarda epidemik, sığırlarda sporadik abortuslara, diğer hayvanlarda sporadik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Kontamine yem ve suların oral yolla alınması sonucu hastalık şekillenir. Etken sağlıklı sığır ve koyunların bağırsak ve safra keselerinde %50'ye varan oranda bulunabilir. Abortus vakalarının olduğu dönemde dışkıda oranı artar. Enfekte hayvanların dışkıları, aborte fetüs ve genital akıntıları yoluyla çevreye yayılır (Diker, 2006). Koçlar etkeni taşımaz, bulaştırmazlar. Sığırlarda veneral enfeksiyon görülür. Koyunlarda enfeksiyon geçirildikten sonra 2-3 yıl süren bir bağışıklık görülür. Epidemiler 2-3 yılda bir tekrarlayan periyodik temporal bir dağılım gösterir (Ülgen, 2002).

*Campylobacter fetus* subsp. *venerealis* sığırlara özgü veneral enfeksiyonla abortus veya infertiliteye sebep olur. Etken enfekte boğaların distal üretra ve glans penisinden izole edilebilir. Dişi genital sisteminde birikimi, fallop tüplerine doğru asendan kolonizasyonla sonuçlanır. Bu durum genellikle infertilite şeklinde görülür ve enfekte ineklerin %10'undan daha azında abortus ortaya çıkar (Songer ve Post, 2005). Abortlar sporadik karakterdedir. İnekler vagina, serviks ve oviduktta etkeni taşır. Bulaşma çiftleşme ve suni tohumlama yolu ile olur. Ağız yoluyla bulaşma görülmez (Ülgen, 2002).

Termofilik *Campylobacter* türleri başta gastroenteritis ve abortus olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara neden olurlar. Tüm evcil hayvanlar, insanlar ve memeliler, kanatlı hayvanlar konakçısıdır. Hayvan türlerine spesifiteleri yoktur. Ancak *C. coli* domuzlarda, *C. lari* yabani su kuşlarında daha sık bulunur. Broylerlerin %90'ından fazlası, hindilerin %100'ü, evcil ördeklerin %88'i konakçı durumundadırlar. *C. jejuni* tavuk bağırsaklarından yaklaşık olarak 2-3 haftalık yaştan sonra izole edilebilirken, sekal kolonizasyonu takiben izolasyon sıklığı kesim yaşına kadar hızla artmaktadır. Fekal-oral yolla bulaşırlar. Tavuklarda vertikal bulaşma görülmez. *Campylobacter* kaynaklı diyarelere yaz aylarında daha sık rastlanır. Su gibi genel bir kaynağın kontaminasyonu sonucu epidemik, hayvanlar arası temas sonucu sporadik vakalar görülür. *C. jejuni* 3 haftadan sonra sudan izole edilememesine rağmen, durgun

sularda 2 aya kadar yaşayabilir. Epizootik koyun abortuslarının epidemiyolojileri, *C. fetus* subsp. fetus enfeksiyonlarındaki gibidir (Akan, 2002; Ülgen, 2002; Diker, 2006; Batmaz, 2013). Kenar (1993), Samsun ve çevresinde yaptığı bir çalışmada, *Campylobacter* izole edilen 8 aborte koyun fetüsünden %62,5 *C. fetus* subsp. fetus, %25 *C. jejuni*, %12,5 aerotolerant *Campylobacter*, 18 vaginal swap örneğinden de %66,7 *C. fetus* subsp. fetus, %33,4 *C. jejuni* identifiye ettiğini bildirmiştir.

*C. upsaliensis* ve *C. helveticus* köpek ve kedilerde bulunur. Kedilerin üçte ikisi *C. upsaliensis*'i taşır. *C. hyointestinalis* hamster, sığır ve maymunlardan izole edilmiştir. *C. mucosalis* ve *C. hyointestinalis* proliferatif enteritisli domuzların çoğunda bulunur (Songer ve Post, 2005; Diker, 2006).

**Tablo 1.4.** Veteriner Hekimlikte karşılaşılan *Campylobacter* türleri (Songer ve Post, 2005)

Tür	Açıklama
<i>C. coli</i>	Domuz, kanatlı normal flora; ender olarak hafif seyirli domuz ishali
<i>C. fetus</i> subsp. fetus	Koyunlarda abort; sığırlarda sporadik abort; ruminant normal intestinal flora
<i>C. fetus</i> subsp. venerealis	Çiftleşme ile bulaşır, sığırlarda abort ve infertilite
<i>C. helveticus</i>	Normal ve diyaretik kedi ve köpeklerin dışkısı
<i>C. hyointestinalis</i> subsp. <i>hyointestinalis</i>	Domuzların normal intestinal florası
<i>C. hyointestinalis</i> subsp. <i>lawsonii</i>	Domuzların midesi; virulansı bilinmemektedir
<i>C. jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	Genç köpek, kedi, domuz, buzağı, kuzu, dağ gelinciği, minklerde ishal; ruminantlarda sporadik abort; tavuklar ve uçamayan kuşlarda "kanatlı vibriyonik hepatiti"; bir çok kuş, ruminant, köpek, kedi, tavşan ve primatlarda normal intestinal flora
<i>C. lari</i>	Sağlıklı martılar, diğer kuşlar, köpeklerin dışkısı
<i>C. mucosalis</i>	Domuzlarda normal oral, intestinal flora
<i>C. sputorum</i> subsp. <i>bubulus</i>	Her iki cinsiyetteki sığır ve koyunlarda normal genital flora; <i>C. fetus</i> 'tan ayırt edilir
<i>C. sputorum</i> subsp. <i>fecalis</i>	Koyunlarda dışkı, sığırlarda semen ve vagina; virulansı şüpheli
<i>C. upsaliensis</i>	Sağlıklı ve ishali köpeklerin ve sağlıklı kedilerin dışkısı

### 1.7.2. Gıda ve Halk Sağlığı

*Campylobacter* türleri yakın geçmişe kadar gıda kaynaklı enfeksiyonlar arasında yeterince önemsenmemiştir. Ancak izolasyon ve identifikasyon tekniklerinin



gelişmesine bağlı olarak birçok gıda kaynaklı gastroenteritis vakasından sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır (Bostan, 2000). Gıda kaynaklı enfeksiyon nedenleri arasında en önemli tür *C. jejuni* olmakla beraber, *C. coli* ve *C. lari* hayvansal gıdaların kontaminasyonu sonucu insanlarda gastroenteritislere neden olmaktadır. *C. upsaliensis* ve *C. hyointestinalis* diyareli hastalardan izole edilmiştir (Erol, 2007). *C. fetus* immunsupresif hastalardan sistemik enfeksiyon nedeni olarak izole edilebilmektedir (Hannu ve ark., 2002).

*Campylobacter* enfeksiyonlarında en sık görülen tablo enteritistir. Hastalığın seyri kısa süreli hafif bir enteritis tablosundan, kanlı ülseratif kolitise kadar değişebilmektedir. Bu vakaların yanı sıra bazen menenjitis, kolesistitis, pankreatitis, kolitis, septik artrit, septik abortus, endokarditis, peritonitis, apandisit ve üriner enfeksiyonlara da sebep olabilmektedir. Ekstra intestinal olarak bir bakteriyemi tablosuna ve belli koşullarda reaktif artrit ve sinir sistemi semptomlarıyla komplike Guillain-Barre sendromuna dönüşebilmektedir (Blaser ve Reller, 1981; Cliver, 1990; Erol, 2007).

Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, *C. jejuni*'nin enfeksiyon oluşturabilmesi için gerekli minimal enfeksiyon dozunun  $10^6$  düzeyinde olduğu bildirilmesine rağmen, bir olguda 180 ml sütteki  $5 \times 10^2$  *C. jejuni*'nin enteritis oluşumu için yeterli olduğu görülmüştür. Bu nedenle *C. jejuni*'nin gıdalarda üremesinden ziyade canlılığını koruyabilmesi enfeksiyon oluşması için yeterlidir (Erol, 2007).

*Campylobacter* türleri memeliler ve kanatlı hayvanların intestinal sisteminde çoğunlukla kommensal olarak yaşamaktadır (Songer ve Post, 2005). Suların evcil ve yabani hayvanların gaitaları ile kontaminasyonu sonucu, etken yüzey sularında bulunmaktadır. Kontamine suların içilmesi ya da gıda işlemede kullanılması, su kaynaklı enfeksiyonların temelini oluşturmaktadır (Erol, 2007).

Hayvanların bağırsaklarında bulunmaları sebebiyle, mezbaha ve kanatlı kesimhanelerindeki işlemler sırasında etler kontamine olmaktadır. Çiğ ya da yetersiz

pişirilmiş kanatlı eti ve karaciğeri, işlenmiş hindi eti, çiğ veya yetersiz pişirilmiş kıyma, hamburger ve süt enfeksiyona neden olan başlıca gıdalardır. Kanatlı etlerinin kontaminasyon düzeyi, kırmızı etlerden daha yüksek bulunmaktadır. Buna da tüy yolma ve iç organ çıkarma gibi kanatlı kesim işleminin kritik aşamalarında oluşan, bağırsakta kolonize olan bakterilerin çapraz kontaminasyonu sebep olmaktadır. Büyükbaş ve küçükbaş hayvanların kesim veya iç organlarının çıkarılması esnasında karkas ve iç organlar kontamine olmaktadır. Mezbahalardaki etkin soğutma işlemi sırasında karkasın yüzeyinin kurumasına bağlı olarak, kontamine karkas sayısı azalmaktadır (Erol, 2007). Yumurta, insanlar için önemli bir bulaşma kaynağı değildir. Çünkü yumurta kabuğunun kuruması nedeniyle *Campylobacter* türleri hızla inaktive olmaktadır (Akan, 2002).

*C.jejuni*'nin çiğ süt kaynaklı bir gıda enfeksiyonu nedeni olduğu, çoğu epidemiyolojik çalışmayla doğrulanmıştır. Etkenin süte dışkı ile geçtiği düşünülmektedir. *Campylobacter* mastitislerinde etkenin çiğ sütü doğrudan kontamine etmesine bağlı olarak da enfeksiyon riski bulunmaktadır. *C.jejuni* pastörizasyonla yıkımlanmasına rağmen, pastörizasyon sonrası kontaminasyon da bulaşmada önemli rol oynamaktadır (Erol, 2007).

*Musca domestica* (karasinek) ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, vektörün *C. jejuni*'yi duyarlı piliçlere taşıdığı tespit edilmiştir. Yapılan bir saha çalışmasında, kümes yakınında bulunan karasineklerin %50'sinin *C. jejuni* ile enfekte olduğunu ve etkenin hamam böceklerinden de izole edilmiş olması, insektlerin epidemiyolojide rol alabileceklerini göstermiştir (Akan, 2002). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, *Musca domestica* türündeki sineklerden alınan 450 fekal swap örneğinden, %33,1 *C. jejuni*, %10,2 oranında *C. coli* izole edilmiştir (Taşdemir ve ark., 2011).

*Campylobacter* enfeksiyonlarında bir diğer bulaşma şekli de insandan insana direkt temas ya da fekal-oral yolla veya başta pet hayvanları olmak üzere, hayvanlarla temas yoluyla olmaktadır. Özellikle hayvan ve hayvansal ürünlerle direkt teması olan Veteriner Hekimler, hayvan bakıcıları, mezbaha çalışanları ve kasaplar risk grubu içerisinde yer alır (Erol, 2007).



Bütünlüğü bozulan plasentadan veya plasental sirkülasyondan geçerek fetüse ulaşır. Plasental lezyonlar ve fetal bakteriyeminin ardından abortus şekillenir. Sığırlardaki patogenezi koyunlarınkine benzer (Diker, 2006).

Koyunlarda en önemli klinik belirti epidemik abortustur. Abortlar, gebeliğin 3-4. ayında 1-2 abortus ile başlar. Özellikle son 6 haftada yoğunlaşır, bağıışıklık durumuna göre abort oranı %20-80 arasında değişir. Vaginada kırmızı-kahverengi putrifiye akıntı vardır. Ölü doğum, enfekte yavru doğumu ve uterustan atılmayan ölü fetüsü, diğer bakterilerin kontamine etmesiyle gelişen toksemi sonucu ölüm görülebilir. Abort yapan koyunların akıntıları, atık fetüs ve plasenta çevreyi yoğun şekilde bulaştırır. Kotiledonlar büyük, sarımtırak renkte, donuk ve yumuşak olup, kahverengi bir eksudatla örtülüdür (Aytuğ ve ark., 1990; Ülgen, 2002; Diker, 2006).

Otopside; fetüste çoğu abortuslarda gözlenen nonspesifik ödematöz değişiklikten başka lezyona rastlanmaz; ancak bazılarında oldukça spesifik karaciğer lezyonları görülür. Hafif büyümüş olan karaciğerde 1-2 mm'den 1-2 cm'ye değişen çapta, gelişigüzel yayılmış, değişken sayıda açık renkli odaklara rastlanır. Karaciğerdeki lezyonlar hedef tahtası görünüşünde olup, iç kısmı açık kahverenkli ve çökük, dış kısmı ise hafif kabarık ve beyaz renktedir. Bronkopnömoniye ve böbreklerde kortikal kanamalara rastlanır. Abdomende bir miktar fibrin içeren sıvı birikimi gözlenir (Hazıroğlu ve Milli, 1998).

### **1.8.2. *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis* Enfeksiyonları**

Etkenin plasentaya değil, dişi genital organlara affinitesi vardır. Doğal veya yapay tohumlamayla vaginaya bulaştıktan sonra, uterusa ve ovidukta geçer. Endotoksini nedeniyle servisit, endometrit ve salpingitis gelişir. Ovidukta siliar aktivitenin kaybına sebep olarak, embriyonun implantasyonuna engel olur. Bakterinin varlığı, embriyonun ihtiyaç duyduğu oksijeni kısıtlar. 2-3 hafta içinde embriyo ölür. Uterusta bulunan ölü embriyo, corpus luteumun regresyonunu ve dolayısıyla östrüs oluşumunu engeller, geçici infertilite oluşur. Bu olaylar her zaman embriyonun

ölümüne neden olmayabilir. Bakterinin varlığına rağmen gebelik devam eder. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde görülen abortusun nedeni, gebelik yüzünden immunitenin baskılanması, sonucu tekrar çoğalan bakterinin endotoksinine karşı gelişen anaflaktik reaksiyondur (Ülgen, 2002; Diker, 2006).

Abortus gebeliğin ikinci trimesterinden sonraki her dönemde sporadik olarak görülebilir. Ancak, 5. ve 6. aylarda daha fazla görülür. Erken dönemde yavru zarları atılır, ileri dönemde atılmaz, vaginal akıntı şekillenir. İnfertilite ise bir siklustan, birkaç siklusa kadar değişir. Vagina ve servikte kataral-purulent kitle, ödem ve hiperemi oluşur. Aborte plasentalar sıklıkla otolize uğramış durumda olur; bu durum fetüs ölümünün çok daha önce şekillendiğini göstermektedir. Plasentada şekillenen lezyonlar bruselloziste görülenlere benzer, ancak şiddeti daha azdır. Plasentitisin şiddeti farklı olabilir, bazen farkedilmeyecek derecededir. Kotiledonlar sarı renkte ve yumuşak olur. Çoğunun kenarlarında sarı renkte nekrotik villuslar yer alır. Otopside; fetüsteki lezyonlar nonspesifiktir. Midenin normal renksiz, kalın ve kıvamlı mukusu, sarı renkte, çok bulanık ve lapa görünümünde olur. Subkutiste ve vücut boşluklarında kanlı sıvı birikimi görülür. Seröz zarlarda ince fibrin ağları dikkati çeker (Hazıroğlu ve Milli, 1998; Ülgen, 2002; Diker, 2006).

### **1.8.3. Termofilik *Campylobacter* Enfeksiyonları**

Termofilik *Campylobacter* türleri, ortak konaklarda benzer enfeksiyonlar oluştururlar. Enterik enfeksiyonlarında tüm hayvanlarda kolitis ve/veya enteritise ilişkin patolojik tablolar gözlenir. Etkenler bağırsakta kolonize olduktan sonra flagella ve musinaz enzimi vasıtasıyla mukus tabakasını geçerek, bağırsak epitel hücrelerine ve kriplere ulaşırlar. Epitel hücrelerine dış membran proteinleri (Outer Membrane Proteins, OMP) vasıtasıyla bağlanırlar. Bu aşamadan sonra suşlar, sahip oldukları toksin tipine göre iki ayrı yolla enteritise neden olurlar. Sitotoksin salgılayan invazif suşlar, enterositlerde mikro lezyonlar oluşturarak kanlı diyareye yol açarlar. Enterotoksin salgılayan suşlar ise hücrelerde iyon alışverişini bozarak

sekretorik ishale neden olurlar. Bazı suşlar her iki toksin tipine de sahiptir (Diker, 2006).

*C. jejuni* ve *C. coli*, koyun ve keçilerde patogenezi *C. fetus* subsp. fetus enfeksiyonlarına benzeyen epizootik abortuslara neden olurlar. Enfeksiyonun gelişimi, klinik belirtileri ve fetal komplikasyonları *C. fetus* vakalarındaki gibidir. *C. jejuni*'ye bağlı abortus öncesi hafif diyare görülebilir. Bazı keçilerde diyareye ateş de eşlik edebilir. Canlı doğan kuzu ve oğlaklar zayıftır. Neonatal dönemde çoğunlukla birkaç gün içinde ölürlür. Besiye alınan kuzularda bazen şiddetli gastroenteritise yol açar (Songer ve Post, 2005; Diker, 2006; Batmaz, 2013).

*C. jejuni* ve *C. coli*, tüm özellikleri *C. fetus* subsp. fetus enfeksiyonuna benzeyen sporadik abortusa neden olur. Bazı suşları *Shigella* ve *Coli* benzeri toksinlere ve *Salmonella* benzeri etkilere benzer şekilde, buzağılarda diyareye neden olur. Oluşan diyare kolibasilozisin enterik formuna benzer. Bağırsaklarda daha çok jejunum ve ileumda, kataral veya hemorajik bir enteritise yol açar. Karaciğerde dejeneratif değişikliklere yol açar. Mastitis vakalarından da termofilik *Campylobacter* türleri izole edilmiştir (Turgut ve Ok, 1997; Diker, 2006).

*C. jejuni*, sığırlarda Kış Dizanterisi ismiyle bilinen hastalığın etkeni olarak bilinmektedir. Ancak; hastalığın etiyolojisinde Coronavirusların da rol aldığı düşünülmektedir. Tablo süt ineklerinde şiddetli, gençlerde ise hafif seyredir. Çoğunlukla kış aylarında, kapalı ahırlardaki sığırlarda görülür. Şiddetli, sulu, koyu kahverenginde diyareyle karakterizedir. Dışkı, bazen mukus ve özellikle düvelerde kan içerebilir. Hafif gözyaşı ve burun akıntısı, bazı sürülerde öksürük de gözlenebilir. İyileşenlerde 6 aylık bir bağışıklık oluşur ve sürüde 2-3 yıl sonra tekrarlayan vakalar görülebilmektedir (Batmaz, 1997; Şahal ve İmren, 2002).

*C. jejuni* ve *C. coli* kedi ve köpeklerde enterik enfeksiyonlara neden olur. Gözlenen klinik semptomlar, süperfasiyal eroziv enterokolitis sonucu gelişmekte ve 5-15 gün süren sulu mukoid diyare ile karakterizedir. Dışkıda bazen kan bulunabilir ve diyareyle birlikte kusma ve tenesmus görülebilir. Ergin köpekler enfekte

olmalarına rağmen, herhangi bir semptom göstermeyebilir. *C. jejuni* köpeklerde abortusa da neden olabilir (Turgut ve Ok, 1997; Özlem, 1998; Diker, 2006).

*C. jejuni* ve *C. coli* atlarda seyrek bulunur ve enterik enfeksiyona neden olur. Genellikle şiddetli seyreden enfeksiyonlarda kolik, ateş ve diyare dikkati çeker. Sistemik yayılım çok görülür ve ölüm oranı yüksektir. Taylarda durgunluk, kolik, akut diyare ve bazılarında gastrik ülserler karakterize klinik tablo oluşturduğu da bildirilmiştir (Turgut ve Ok, 1997; Diker, 2006).

Termofilik *Campylobacter* türlerinin kanatlı hayvanlarda oluşturduğu patolojik değişiklikler arasında en sık diyareye rastlanır. Klinik bulgular, etkenin *C. jejuni* ve *C. coli* olması ve virulensine bağlı olmak üzere değişir. Civecivlerde depresyon ve diyare gözlenir. *C. jejuni* suşlarının toksijenik ve invazif etkileri klinik belirtilerin şiddetini etkiler. Tavukların *Campylobacter* enfeksiyonlarındaki en önemli makroskopik bulgu, jejunumda sıvı toplanmasıdır ve bu bölgede görülen hemorajilerdir.

Ayrıca ticari yumurtacı tavuklarda görülen Avian Vibrionik Hepatitis ismiyle bilinen hastalıktan, *C. jejuni*'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalıkta yumurta veriminde %25-35'lere varan düşme, kilo kaybı ve halsizlik görülür. Mortalite %2-5 civarındadır. Karaciğerde fokal ve diffuz nekroz odakları ve hemorajilere rastlanır (Akan, 2002).

#### **1.8.4. *C. upsaliensis*, *C. helveticus* ve diğer *Campylobacter* Enfeksiyonları**

*C. upsaliensis* ve *C. helveticus* kedi ve köpeklerde enteritislere neden olurlar. Köpeklerde kanlı ishal, septisemi ve ölüm oranı yüksektir. Kedilerin üçte ikisi *C. upsaliensis*'i taşır, köpek dışkılarında en yaygın olan türdür. *C. hyointestinalis* hamster, sığır ve maymunlardan izole edilmiştir. *C. hyointestinalis* süttten kesilen buzağılarda *C. hyointestinalis* ve *C. mucosalis*, proliferatif enteritisli domuzların

çoğunda bulunur. *C. faecalis* sığır ve koyun dışkılarında bulunur. Nadiren kuzu ve buzağılarda ishale neden olur (Songer ve Post, 2005; Diker, 2006).

### 1.9. *Campylobacter* Türlerinin İzolasyon ve İdentifikasyonu

İzolasyon amacıyla çeşitli selektif besiyerleri önerilmektedir. *Campylobacter* türlerini oksijenin toksik etkisinden korumak için selektif besiyerlerine, lize veya defibrine kan, karkol, ferro sülfat, sodyum metabisülfid, sodyum piruvat ve hemin gibi maddeler eklenmektedir (Corry ve ark., 1995). Selektif özelliği yüksek olmayan besiyerlerinde diğer bakteriler hızlıca üreyerek *Campylobacter* türlerini inhibe ederler. Bunu önlemek amacıyla özel selektif besiyerlerine diğer bakterilerin gelişimini önleyecek antibiyotik gibi kimyasallar eklenir (Cliver, 1990). Bu amaçla en çok kullanılan seçici besiyerleri; Skirrow agar, Butzler agar, kansız Charcoal-based selektif medium (CSM) agar, Charcoal-cefaperozone-deoxycholate agar (CCDA) ve Blaser-Wang (Campy-BAP) agardır. Yapılan bir araştırmada CCDA besi yeri ilk ayırım oranı ve dışkı florasının inhibisyonu yönünden diğer besi yerlerine göre daha başarılı bulunmuştur (Nachemkin, 1999; Gençer ve ark., 2001).

*Campylobacter* türlerinin besiyerinde gelişimi için ayrıca mikroaerobik ortam ile inkübasyon sıcaklığı, nem ve pH değerinin uygun olması gereklidir. *Campylobacter* türleri Doyle ve Roman Broth, Preston Broth, Bolton Broth, Exeter Broth, Park ve Sanders Broth, Hunt ve Radle Broth gibi sıvı besiyerlerinde 42°C’de, mikroaerobik ortamda 18-24 saat süre ile zenginleştirme işleminden sonra, Blaser-Wang Agar, Butzler Agar, Abeyta-Hunt-Bark (AHB) Agar, CCDA, mCCDA, Karmali Agar, Skirrow Agar, Butzler Agar veya Preston Agar gibi besiyerlerinde 48-72 saat mikroaerobik ortamda inkübe edildikten sonra izole edilir (Corry ve ark., 1995).

Termofilik *Campylobacter* türlerinin izolasyonunda, besiyerlerine ilave edilen sefazolinin yerine, Gram negatif bakteriler üzerine daha güçlü inhibe edici etkisi olan sefoperozonu tercih edilerek izolasyonda seçici rol oynayan CCDA besiyeri



geliştirilmiştir. Preston broth içerisinde bulunan polimiksinin Gram negatif mikroorganizmalara karşı güçlü inhibe etme özelliğinin olduğu, trimetoprimin *Proteus* türlerini inhibe ettiği, rifampisininin ise Gram pozitif mikroorganizmalar üzerine etki gösterdiği bildirilmiştir (Bolton ve Robertson, 1982). CCDA besiyerine oksijenin negatif etkisini engellemek amacıyla kan, etkin kömür (charcoal), demir sülfat ve sodyum piruvat eklenmesinin de uygun olduğu bildirilmiştir. *Campylobacter* türlerinin izolasyonunda kullanılan bazı zenginleştirme brothları ve besiyerleri Tablo 1.5. ve Tablo 1.6.'de gösterilmiştir (Corry ve ark. 1995).

**Tablo 1.5.** *Campylobacter* türlerinin izolasyonunda kullanılan bazı zenginleştirme brothları (Corry ve ark. 1995)

Broth Adı	Kaynak
Preston Broth	Bolton ve Robertson, 1982; Fricker, 1984; Anon, 1995
Park and Sanders Broth	Anon, 1995; Josefsen ve ark., 2003
Doyle ve Roman Broth	Doyle ve Roman, 1982
VTP FBP Broth	Lovett ve ark., 1983; Park ve ark., 1983
mCCD Broth	Bolton ve ark., 1983
Exeter Broth	Corry ve ark., 1995
Hunt ve Radle Broth	Corry ve ark., 1995

*Campylobacter* türlerinin identifikasyonunda etkeni Enterobakterilerden ayırabilmek için oksidaz testi yapılır. Etken farklı ısı derecelerinde üreme, bazı kimyasallara tolerans gösterme, oksijenli ortamda üreme ve çeşitli biyokimyasal özelliklere göre identifiye edilir (Smibert, 1969; Allsup, 1985; Turkson ve ark., 1988; OIE, 1990).

**Tablo 1.6.** *Campylobacter* türlerinin izolasyonunda kullanılan bazı selektif besiyerleri (Corry ve ark. 1995)

Besiyerinin Adı	Kaynak
Charcoal Cefoperazone Deoxycholate Agar (CCDA)	Goossens ve ark., 1986; Stern ve ark., 1992b; Peterz, 1991; Anon, 1995; Josefsen ve ark., 2003
Karmali Agar	Karmali ve ark., 1986; Anon,1995; Josefsen ve ark., 2003
Preston Agar	Bolton ve Robertson, 1982; Josefsen ve ark., 2003
Skirrow Agar	Skirrow, 1977
Modifiye Butzler Agar	Anon, 1995; Corry ve ark., 1995
Campy BAP	Corry ve ark., 1995
Semi Solid Medyum	Goossens ve ark., 1989

Son yıllardaki gelişmelerle birlikte *Campylobacter* türlerinin identifikasyonu ve genetik özelliklerinin saptanması amacıyla daha hassas ve hızlı teknikler geliştirilmiştir. Biyokimyasal testler dışında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), İmmunomanyetik Seperasyon (IMS), API Campy Test Kit, Random Amplification of Polymorphic DNA (RAPD), Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) gibi teknikler de kullanılmaya başlanmıştır. Böylece zaman tasarrufunun yanısıra, identifikasyonlar daha duyarlı biçimde yapılabilmektedir (Lamoureux ve ark., 1997; Shih, 2000; Madigan ve ark., 2003; Scates ve ark., 2003).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. Örneklerin Alınması

Afyonkarahisar ve Kütahya illerindeki mezbahalarda kesilen koyun, keçi, sığır karaciğerleri ile koyun aborte fetüslerinden *Campylobacter* spp. izolasyonu ve identifikasyonu ile türlerin antibiyotik dirençliliklerinin tespit edilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada; bahsedilen çevrede Nisan 2015–Mayıs 2016 döneminde gelişen abort vakalarından taze olarak temin edilen 44 adet koyun aborte fetüsünün midesi steril kaplara alındı. Ocak 2016–Mayıs 2016 döneminde mezbahalarda sağlıklı olarak kesilen hayvanlardan 50’şer adet koyun, keçi ve sığır karaciğeri steril bistüri ve makas yardımıyla, steril numune kaplarına aktarılarak alındı. Numuneler soğuk zincir altında laboratuvara getirildi.

#### 2.1.2. Kullanılan Besiyerleri ve Diğer Kimyasallar

**Modified Charcoal Cefaperazone Deoxycholate Agar-Preston (mCCDA-Preston) :**

*Campylobacter* Blood – Free Selective Agar Base (Oxoid CM 0739)

İçeriği :

Nutrient broth No:2	25 g
Bacteriological charcoal	4 g
Casein hydrolysate	3 g
Sodium desoxycholate	1 g
Ferrous sulphate	0,25 g
Sodium pyruvate	0,25 g

Agar 12 g

mCCDA Selective Supplement (Oxoid SR0155E)

İçeriği :

Cefoperazone 16 mg

Amphotericin B 5 mg

*Campylobacter* Blood – Free Selective Agar Base'den (Oxoid CM 0739) 22,75 g tartılıp 500 ml distile suda sıcak su banyosunda tamamen eritildi. Daha sonra besiyeri otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildikten sonra, 50°C'ye kadar soğutuldu. Üzerine 2 ml steril distile suda eritilen supplement (Oxoid SR0155E) ilave edilerek karıştırılıp petrilere döküldü.

**Blood Agar Base :**

Blood Agar Base (Oxoid CM0055)

İçeriği :

Lab-lemco powder 10 g

Pepton 10 g

Sodium chloride 5 g

Agar 15 g

Bileşimi bildirilen hazır besiyerinden 40 g tartılarak, 1000 ml distile suda sıcak su banyosunda tamamen eritildi. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildikten sonra, 50°C'ye kadar soğutuldu. Üzerine %7'lik steril defibrine koyun kanı ilave edilerek petrilere döküldü.

**Mueller Hinton Agar (Oxoid CM0337) :**

İçeriği :

Beef, dehydrated infusion 300 g

Casein hydrolysate 17,5 g

Starch	1,5 g
Agar	17 g

Hazır besiyerinden 38 g tartılarak, 1000 ml distile suda sıcak su banyosunda tamamen eritildi. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildikten sonra, 50°C'ye kadar soğutuldu. Üzerine %5'lik steril defibrine koyun kanı ilave edilerek petrilere döküldü.

***Brucella Broth (Sigma Lot 108H0726) :***

Hazır besiyerinden 14,05 g tartılarak, 500 ml distile suda çözdürülerek tüplere 1 ml dağıtıldı (pH 7,2). Ardından otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edilerek, 4°C'de muhafaza edildi.

**Oksidaz Testi :**

Oxidase Identification Stics (Oxoid BR 064) kullanıldı.

**Katalaz Testi :**

% 3'luk hidrojen peroksit kullanıldı.

**API Campy Testi :**

API Campy (Biomerieux, France) ticari test kitleri kullanıldı.

**Antibiyotik Diskleri :**

Ampisilin (Oxoid CT003B)	10 µg
Eritromisin (Oxoid CT0020B)	15 µg
Gentamisin (Oxoid CT0024B)	10 µg

Kloramfenikol (Oxoid CT0013B)	30 µg
Streptomisin (Oxoid CT0047B)	10 µg
Siprofloksasin (Oxoid CT0425B)	5 µg
Tetrasiklin (Oxoid CT0054B)	30 µg

## 2.2. Yöntem

Steril kaplara alınan numuneler soğuk zincir altında laboratuvara getirilerek, geldikleri günlerde izolasyon ve identifikasyon işlemlerine başlandı. Kültür tekniği ile izole edilen *Campylobacter* türleri, API Campy (BioMerieux, Fransa) yöntemiyle identifiye edildi. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle elde edilen izolatların antibiyotik dirençlilikleri tespit edildi.

### 2.2.1. *Campylobacter* Türlerinin İzolasyon ve İdentifikasyonu

*Campylobacter* türlerinin izolasyonunda mCCDA ve Kanlı agar'a ekimleri yapıldı. Seçilen şüpheli koloniler identifikasyon amacıyla kültüre edilerek, Gram boyama ve hareketlilik muayeneleri ile oksidaz ve katalaz testleri yapıldı. Ardından şüpheli koloniler API Campy identifikasyon kiti kullanılarak identifiye edildi.

#### 2.2.1.1. Katı Besiyerlerine Ekim

Steril kaplarda soğuk zincir altında laboratuvara getirilen koyun, keçi, sığır karaciğer örneklerinden ve koyun aborte fetüs midelerinin içeriklerinden steril sıvıplar yardımıyla hem mCCDA'ya hem de kanlı agara sürme yöntemiyle ekimler yapıldı. Petriyerler 37°C'de 72 saat anoxomat (Mart Microbiology B.V.) cihazı ile oluşturulan mikroaerobik ortamda inkübasyona bırakıldı. Üreme görülmeyen plakların

inkübasyonu aynı şartlarla 5 güne tamamlandı. Bu süre sonunda hala üreme bulunmaması negatiflik olarak değerlendirildi.

İnkübasyon sonunda mCCDA ve kanlı agarda görülen gri renkli, yassı, nemli görünümlü koloniler seçildi.

#### **2.2.1.2. Gram Boyama**

Besiyerlerinde tipik morfolojiyle üreyen kolonilere Gram boyama yapıldı. Preparata immersiyon yağı damlatılıp, mikroskopun immersiyon objektifiyle incelenerek, Gram negatif (-), virgül, martı kanadı formlu bakterilerin varlığı arandı.

#### **2.2.1.3. Hareketlilik Testi**

Gram boyamada Gram negatif, virgül, martı kanadı formu tespit edilen kolonilerden özeyle alınan örnekler, fizyolojik tuzlu su ile süspansiyon haline getirilerek faz kontrast mikroskopta incelendi. Tipik morfolojiyle beraber hareketliliğin tespiti, pozitiflik olarak değerlendirildi.

#### **2.2.1.4. Oksidaz Testi**

Tipik kolonilerden birer tane seçilerek öze yardımıyla hazır test kitleri (Oxoid BR 64A) üzerine sürüldü ve 10-20 saniye sonunda mor-menekşe rengin varlığı izlendi.

### 2.2.1.5. Katalaz Testi

Lam üzerine özeyle konulan %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu üzerine, kolonilerden özeyle alınarak karıştırıldı. Birkaç saniye içerisinde gaz kabarcığı oluşumu, pozitiflik olarak değerlendirildi.

### 2.2.1.6. API Campy Testi

*Campylobacter* türlerinin identifikasyonunda ticari API Campy (BioMerieux) test kitlerinden yararlanıldı.

İlk olarak, izole edilen kolonilerden steril eküvyonla alınarak, 3 ml hacmindeki API NaCl %0,85 medium içerisinde, 6 McFarland bulanıklık standardında süspansiyon hazırlandı. Stribin iki bölümüne de çalışılan koloninin numarası yazıldı. Hazırlanan süspansiyondan, stribin ilk bölümündeki kuyucukların tamamına 100'er µl konuldu. İkinci bölümdeki H<sub>2</sub>S testi kuyucuğu ise süspansiyonla tamamen dolduruldu. URE test küpülünün üzeri konveks olacak şekilde, mineral yağ (BioMerieux 70100) ile kaplandı. İlk bölümün kutusu kapatılarak, aerobik ortamda 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İkinci bölüm testleri için önceki süspansiyondan 150 µl API AUX Medium içerisine aktarıldı. İyi karıştırıldıktan sonra, yeni süspansiyonla ikinci bölümün test kuyucukları dolduruldu. Kutusu kapatılarak, mikroaerobik ortamda 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi.

Stribin değerlendirilebilmesi için, ilk bölüme reaktifler ilave edildi. NIT kuyucuğuna birer damla NIT 1 ve NIT 2 (BioMerieux 70442), HIP kuyucuğuna 3 damla NIN (BioMerieux 70491), GGT, PyrA, ArgA, AspA ve PAL kuyucuklarına ise birer damla FB (BioMerieux 70562) reaktifleri eklenerek, 5 dakika beklendi. İlk bölümün tüplerindeki reaksiyonlar oluşan renklere göre, ikinci bölümdeki tüpler ise üreme durumlarına göre sonuç kağıdına kaydedildi. Kağıdın 21. bölümüne de katalaz reaksiyonu kaydedilerek, 7 rakamlı sayısal profil elde edildi. Profil numarası tanımlama tablosu ile karşılaştırılarak, *Campylobacter* türü identifiye edildi.



### 2.2.2. Antibiyotik Dirençliliklerinin Tespiti

API Campy testiyle identifiye edilen *Campylobacter* türlerinin antibiyotik dirençlilikleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Zamanı daha etkin kullanabilmek amacıyla API Campy test kitlerinin inkübasyona bırakılmalarının ardından hala canlı haldeki kanlı agar üzerinde gelişen kolonilerden biri seçilerek, özeyle içerisinde 5 ml Brucella Broth (Sigma Lot 108H0726) bulunan sıvı besiyerine ekim yapıldı. Sıvı besiyerinin bulanıklığı 0,5 McFarland değerine ulaşana kadar 37°C’de mikroaerobik ortamda 6-24 saat inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her bir örnekten steril eküvyonla alınarak %5 defibrine koyun kanı içeren Mueller-Hinton agar (Oxoid CM 337) yüzeyine yayıldı. Kullanılan 150 mm’lik petrilerin her birine ampisilin, eritromisin, gentamisin, kloramfenikol, streptomisin, siprofloksasin ve tetrasiklin antibiyotik diskleri yerleştirildi. Besiyerleri 37°C’de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her bir antibiyotik için oluşan inhibisyon zon çapları ölçülerek okunan değer Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI, 2007) kriterlerine göre; “duyarlı”, “orta derecede duyarlı” ve “dirençli” olarak sınıflandırıldı.

### 3. BULGULAR

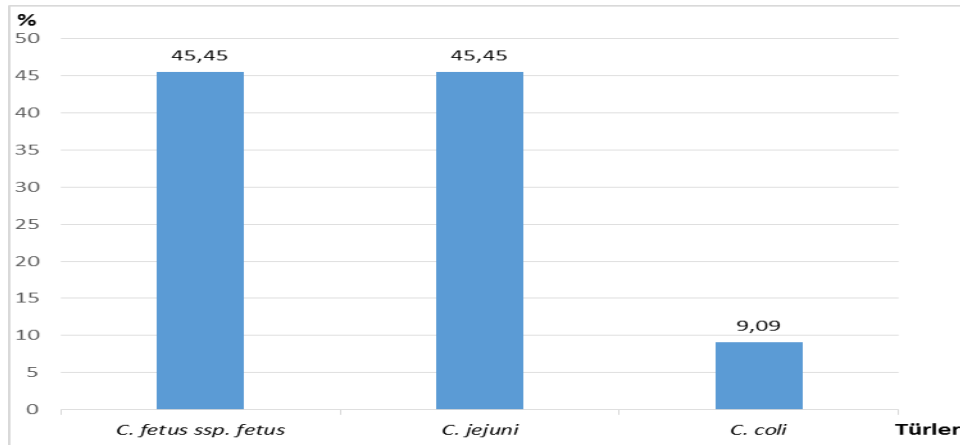
#### 3.1. İzolasyon ve İdentifikasyon Sonuçları :

Toplam 194 örneğin 11 adedinde (%5,67) *Campylobacter* spp. varlığı tespit edildi. İncelenen 44 aborte fetüs abomasum içeriğinin 7'sinde (%15,91), 50 koyun karaciğerinin 3'ünde (%6), 50 keçi karaciğerinin 1'inde (%2) *Campylobacter* spp. varlığı saptandı. Sığır karaciğerlerinden ise izolasyon gerçekleştirildi.

*Campylobacter* spp. varlığı saptanan 11 örneğin; %63,64'ü (n=7) aborte fetüs abomasum içeriği, %27,27'si (n=3) koyun karaciğeri, %9,09'u (n=1) keçi karaciğeri örneklerinden izole edildi.

İzole edilen 11 suşun 5'i *C. fetus* subsp. *fetus* (%45,45), 5'i *C. jejuni* (%45,45), 1'i *C. coli* (%9,09) olarak identifiye edildi (Grafik 3.1).

Pozitif bulunan 7 fetüs örneğinin 5'inden *C. fetus* subsp. *fetus* (%71,43), 2'sinden (%28,57) *C. jejuni*, 3 koyun karaciğeri örneğinin 2'sinden (%66,67) *C. jejuni*, 1'inden *C. coli*, 1 keçi karaciğeri örneğinden ise *C. jejuni* identifiye edildi. İdentifiye edilen *Campylobacter* türlerinin örneklere göre dağılımı Tablo 3.1. ve Tablo 3.2.'de gösterilmiştir.



**Grafik 3.1.** İdentifiye edilen *Campylobacter* türlerinin dağılımı (%)

**Tablo 3.1.** Koyun aborte fetüslerinden identifiye edilen *Campylobacter* türlerinin örneklere göre dağılımı.

Etken	Koyun Aborte Fetüs Mide İçeriği n=44	
	x	%
<i>C. fetus subsp. fetus</i>	5	11,36
<i>C. jejuni</i>	2	4,55
<i>C. coli</i>	-	-
Toplam	7	15,91

(x: pozitif örnek sayısı, n: incelenen örnek sayısı)

**Tablo 3.2.** Karaciğerlerden identifiye edilen *Campylobacter* türlerinin örneklere göre dağılımı.

Etken	Koyun Karaciğer n=50		Keçi Karaciğer n=50		Sığır Karaciğer n=50		Toplam Örnek	
	x	%	x	%	x	%	150	%
<i>C. jejuni</i>	2	4,00	1	2,00	-	-	3	2,00
<i>C. coli</i>	1	2,00	-	-	-	-	1	0,67
Toplam	3	6,00	1	2,00	0	0	4	2,67

(x: pozitif örnek sayısı, n: incelenen örnek sayısı)

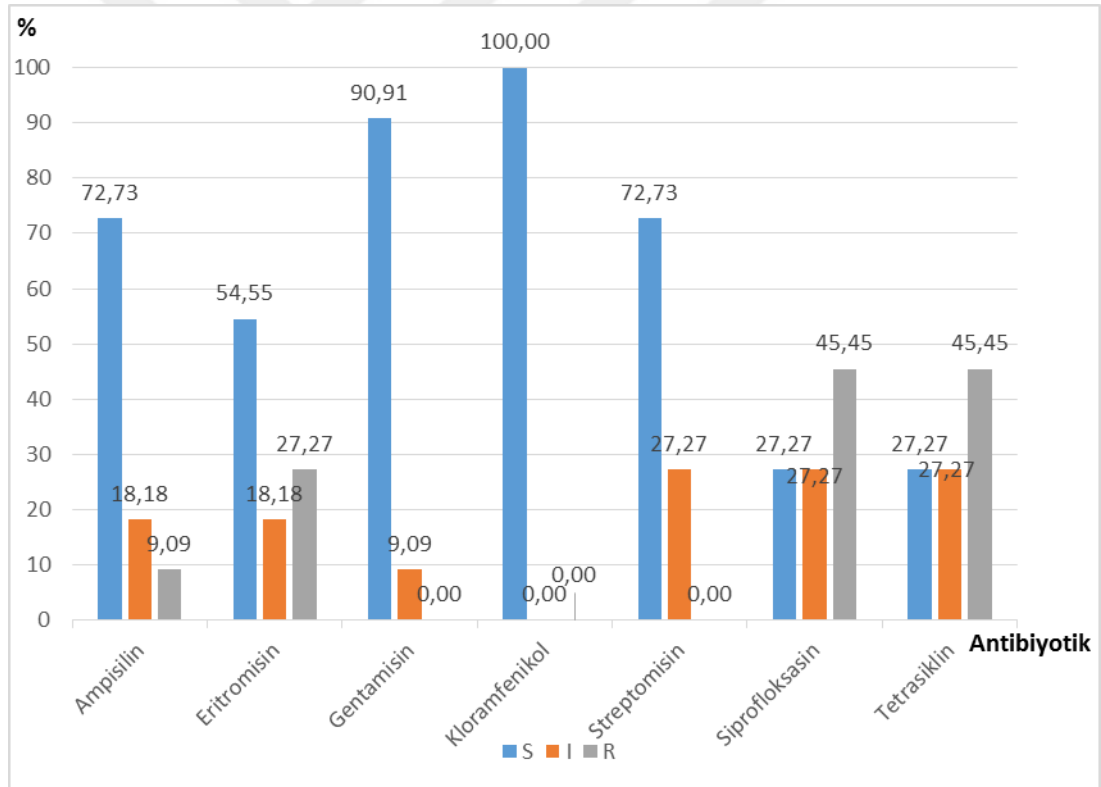
### 3.2. Antibiyotik Dirençlilik Testlerinin Sonuçları

İdentifiye edilen 11 izolatın 7 farklı antibiyotiğe karşı dirençlilikleri disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Test sonuçlarına göre; en fazla dirençliliğin siprofloksasin ve tetrasikline (%45,45) karşı, en fazla duyarlılığın da gentamisin (%90,91) ve kloramfenikole (%100) karşı olduğu saptandı. Tespit edilen antibiyotiklere ve suşlara göre dirençlilik ile duyarlılık verileri, Tablo 3.3. ve ayrıntılı olarak Tablo 3.4.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.3.** *Campylobacter* Türlerinin Antibiyogram Sonuçları.

Antibiyotik	S		I		R	
	n	%	n	%	n	%
Ampisilin	8	72,73	2	18,18	1	9,09
Eritromisin	6	54,55	2	18,18	3	27,27
Gentamisin	10	90,91	1	9,09	-	-
Kloramfenikol	11	100	-	-	-	-
Streptomisin	8	72,73	3	27,27	-	-
Siprofloksasin	3	27,27	3	27,27	5	45,45
Tetrasiklin	3	27,27	3	27,27	5	45,45

(n: suş sayısı, S: duyarlı, I: orta derecede duyarlı, R: dirençli)

**Grafik 3.2.** *Campylobacter* Türlerinin Antibiyogram Sonuçları (S: duyarlı, I: orta derecede duyarlı, R: dirençli)

**Tablo 3.4.** *Campylobacter* türlerine göre antibiyotik dirençlilik sonuçları

Antibiyotik	<i>C. fetus</i> subsp. <i>fetus</i>			<i>C. jejuni</i>			<i>C. coli</i>		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Ampisilin	3 60	2 40	0 0	4 80	0 0	1 20	1 100	0 0	0 0
Eritromisin	2 40	1 20	2 40	4 80	0 0	1 20	0 0	1 100	0 0
Gentamisin	5 100	0 0	0 0	4 80	1 20	0 0	1 100	0 0	0 0
Kloramfenikol	5 100	0 0	0 0	5 100	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0
Streptomisin	4 80	1 20	0 0	4 80	1 20	0 0	0 0	1 100	0 0
Siprofloksasin	1 20	1 20	3 60	2 40	1 20	2 40	0 0	1 100	0 0
Tetrasiklin	1 20	3 60	1 20	2 40	0 0	3 60	0 0	0 0	1 100

(S: duyarlı, I: orta derecede duyarlı, R: dirençli n: suş sayısı)

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışma, Afyonkarahisar ve Kütahya illerindeki mezbahalarda kesilen koyun, keçi, sığır karaciğerleri ile koyun aborte fetüslerinden *Campylobacter* türlerinin izolasyonu ve identifikasyonu ile türlerinin antibiyotik dirençliliklerinin tespit edilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızdaki konularla ilgili benzer, fakat materyal ve konu olarak birbirinden ayrı olarak yapılmış araştırmalar bulunmaktadır.

*Campylobacter* abortusları ile ilgili araştırmalardan; Kenar (1993) tarafından Samsun ve çevresinde yapılan bir çalışmada, 35 aborte kuzu fetüsünden 8 (%22,9) *Campylobacter* spp. izole edildiği, suşların 5'inin (%62,5) *C. fetus* subsp. fetus, 2'sinin (%25) *C. jejuni*, ve 1'inin aerotolerant *Campylobacter* olarak identifiye edildiği bildirilmiştir. Konya bölgesinde yapılan iki ayrı çalışmadan; Kenar ve arkadaşları (1990) aborte kuzularda %7,5 oranında *Campylobacter* spp. izole ettiklerini bildirmişler, yine Kenar (1992) tarafından yapılan diğer çalışmada, oranın %10,9 olduğu, bunun da dağılımının ise %72,7'sinin *C. fetus* subsp. fetus'tan, %27,2'sinin *C. jejuni*'den oluştuğunu bildirmiştir. Küçükayan ve arkadaşları (2000) tarafından 1993-1997 yılları arasında farklı illerden temin edilen 297 aborte kuzunun 4'ünde %1,3 *Campylobacter* spp. izole edilmiş, yine Küçükayan ve arkadaşları (2007) tarafından aynı şekilde yapılan 2003-2007 yıllarını kapsayan çalışmada 463 adet fetüsün 6'sından (%1,29) *Campylobacter* spp. izole edilmiş ve bunların tamamı *C. fetus* subsp. fetus olarak identifiye ettiklerini bildirilmiştir. Kuzeydoğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada (Sağlam ve ark., 1998), 119 aborte koyun fetüsünden 5'inden (%4,2) *C. fetus* subsp. fetus identifiye edilmiştir. Aynı bölgede daha önce yapılan başka bir çalışmada izolasyon oranı %31,25 olarak bildirilmiştir (Aydın ve ark., 1994). Orta Anadolu bölgesinde Arda ve arkadaşları (1987) tarafından yapılan bir çalışmada, 173 aborte kuzunun 13'ünden (%7,5) *C. fetus* subsp. fetus izole ve identifiye ettiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, 44 aborte koyun fetüsünden, 7 adet (%15,91) *Campylobacter* spp. izole edildi. İdentifikasyonları yapıldığında ise örneklerin 5'inin *C. fetus* subsp.

fetus (%71,43), 2'sinin *C. jejuni* (%28,57) olduğu tespit edildi. Çalışılan 7 izolatın 3'ünün aynı sürüden elde edilmiş olması izolasyon oranının yükselmesine etki eden faktörlerden sayılabileceği düşünüldü.

*Campylobacter* türlerinin koyun karaciğerlerinden izolasyonuna dair yapılan çalışmalardan, Cornelius ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan bir çalışmada 272 koyun karaciğerinde 180 (%66,2 ) *Campylobacter* kontaminasyonu bildirmişlerdir. Kramer ve arkadaşları (2000) tarafından birçok hayvan türünün karaciğerleriyle yapılan çalışmada, koyun karaciğerlerinden %72,9, sığır karaciğerlerinden %54,2 oranında *Campylobacter* spp. izole etmişlerdir. Lazou ve arkadaşlarının (2014a) yaptığı bir çalışmada 100 adet koyun ve keçi karaciğer yüzey sıvıaplarından 44 adet (%44) *Campylobacter* spp. izole ettiğini bildirmişlerdir. Lazou ve arkadaşlarının (2014b) mezbahada kesilen kuzu, koyun, keçi ve oğlaklardan aldıkları ileum içeriği, karkas ve karaciğer yüzeylerini içeren farklı bir araştırmalarında; oğlak karkaslarının %78,4, keçi karkaslarının %63,5, kuzu karkaslarının %94,5, koyun karkaslarının %72,2, ileum içeriklerinin %30'dan fazla oranlarda, karaciğer yüzeylerinin kuzularda %78,2, oğlaklarda %63,8 oranında *Campylobacter* etkenleriyle kontamine olduğunu tespit etmişlerdir. Pozitif örneklerin %76,2'sinden *C. coli*, %21,4'ünden *C. jejuni*, %2,4'ünden ise her iki türün birlikte identifiye edildiğini bildirmişlerdir. Açık (2006) sığırlardan aldığı safra, karaciğer, bağırsak içeriği ve rektal sıvap örnekleriyle yaptığı çalışmasında 1154 örneğin %26,1'inde *Campylobacter* spp. pozitifliği saptandığını, en yüksek izolasyonun %44 ile rektal sıvap örneklerinde, en düşük izolasyonun %6,5 ile karaciğer örneklerinde gözlendiğini bildirmiştir. Enokimoto ve arkadaşları (2007) 108 sığır karaciğeri örneğinden %5 oranında *Campylobacter* spp. izole edildiğini ancak, buna karşın aynı sığırlardan alınan safra örneklerinden izolasyonun %45 olarak gerçekleştiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda kullanılan sığır, koyun ve keçilere ait 50'şer karaciğer örneğinden 3 koyun karaciğerinde (%6) ve 1 keçi karaciğerinde (%2) *Campylobacter* spp. izole edildi. İzolatların 3'ünün *C. jejuni* (%75), 1'inin *C. coli* (%25) olduğu tespit edildi. Sığır karaciğerlerinden ise *Campylobacter* spp. izole edilemedi. Ladrón De Guevarave ark. (1989), insan dışkı örnekleriyle yaptıkları araştırma sonucunda

örneklerin +4°C’de 24 saat tutulmasıyla *Campylobacter* spp. izolasyonunun önemli derecede azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan örneklerden sadece koyun karaciğerleri nisbi olarak laboratuvara yakın mesafede sayılabilecek bir mezbahadan alınarak soğuk zincir altında nakledilmiş, gelir gelmez analizlerine başlanmıştır. Sığır ve keçi karaciğerleri ise il dışı mezbahalardan temin edilmiş, örnekler alındıktan sonra yaklaşık 16-24 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Nakil için geçen bu sürenin izolasyon oranlarını etkileyebileceği düşünüldü. Ayrıca; Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı’nın son yıllarda hayvansal gıda üretimine yönelik artan etkin denetiminin etkisiyle, çalışma esnasında da farkedilen mezbahalardaki teknik ve hijyenik standartlardaki iyileşmenin, karkas ve iç organları kontamine eden safrada ve dışkı kaynaklı çapraz kontaminasyonlarda azalmalara sebep olabileceği, dolayısıyla çalışmamızdaki düşük izolasyon oranına da etki edebileceği düşünüldü.

*Campylobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılık/dirençliliklerine dair çalışmalardan; ABD’de koyun abortlarından elde edilen *C. jejuni* izolatlarıyla yapılan çalışmada (Şahin ve ark., 2008), izolatların tamamının tilmikosin, florfenikol, tulatromisin ve enrofloksasine, %97’sinin ise tilosine duyarlı, %54’ünün penisiline, %100’ünün ise ceftiofur ve oksitetrasikline dirençli bulunduğu bildirilmiştir. Kenar (1993) tarafından koyun abortlarıyla ilgili yapılan çalışmada, *Campylobacter* suşlarının tamamı (%100) penisiline dirençli, streptomisine %70, gentamisin %90, tetrasikline %70, eritromisine %90, kloramfenikole %90, neomisine %70, sulfametoksazol-trimetoprim %90 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir. Lazou ve ark. (2014b), mezbahada kesilen kuzu, koyun, keçi ve oğlaklardan elde ettikleri *Campylobacter* izolatlarında tetrasikline %47,9, streptomisine %22,9, siprofloksasine ve nalidiksik aside %18,3, eritromisine %2,5 oranında dirençlilik saptandığını, gentamisine karşı dirençliliğe rastlanmadığını bildirmiştir. Rahimi ve ark. (2014) koyun, keçi, sığır ve deve etlerinden izole ettiği *Campylobacter* türlerinde en yüksek direncin tetrasikline (%68) karşı, sonra sırasıyla siprofloksasine (%46), nalidiksik aside (%40) karşı bulunduğunu, eritromisin, gentamisin ve kloramfenikole ise suşların tümünün duyarlı bulunduğunu bildirmiştir.



Diker (1992), koyun ve sığırlardan izole ettiği *Campylobacter* suşlarının %92'sinin kolistin sülfata, %81'inin penisiline, %36'sının streptomisine, %15'inin neomisin ve tetrasikline, %11'inin kanamisine, %4'ünün eritromisine, %2'sinin kloramfenikol ve gentamisine dirençli bulunduğunu bildirmiştir.

Sunulan çalışmada elde edilen 11 adet *Campylobacter* izolatının analizinde siprofloksasin ve tetrasikline %45,5, eritromisine %27,3, ampisiline %9,1 oranında dirençlilik tespit edildi. Gentamisin, kloramfenikol ve streptomisine karşı ise dirençlilik gözlenmedi. Kullanılan antibiyotikler için tespit edilen duyarlılık oranları, ampisiline %72,7, eritromisine %54,5, gentamisine %90,9, kloramfenikole %100, streptomisine %72,7, siprofloksasin ve tetrasikline %27,3 olarak bulundu. Ülkemizde ve dünyada yapılan birçok araştırma incelendiğinde aynı antibiyotik için birbirinden uzak değerler bulunabilmektedir. Genel olarak görünen, kinolonlara ve tetrasiklinlere karşı artan bir direnç oluşumunun varlığı, buna karşın bakterinin özellikle gentamisin ve kloramfenikole halen duyarlı olduğudur. Bu kapsamda değerlendirildiğinde, çalışmamızın sonuçları diğer araştırmalarla uyumludur. Ancak, izolat sayısının fazla olması oransal değerlendirmenin daha sağlıklı olmasını sağlayacaktır.

## 5. SONUÇ

Sunulan çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde, *Campylobacter* türlerinin çalışma bölgemizde abort nedenleri arasında önemli düzeyde olduğu görüldü.

Koyun, keçi ve sığır karaciğeri örneklerinde beklenilenden daha düşük seviyede izolasyon gerçekleşmiş, nedenleri tartışma bölümünde sorgulanmıştır. Bu durum, karaciğer gibi iç organ ve karkaslarda, *Campylobacter* spp. kontaminasyon düzeyinin azaldığı kanaatini oluşturmak için yeterli görülmedi.

Ortaya konulan antibiyotik dirençlilik profili, etkenin coğrafi bölgelere göre değişen oranlarda dirençlilik gösterdiğini düşünüldü. Çalışılan numunelerin dar bir bölgeyi ve küçük bir populasyonu temsil etmesi, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Ayrıca; küçük ve büyükbaş hayvan yetiştiricilerinin antibiyotikleri gelişigüzel kullandıkları, saha pratiği yapan veteriner hekimlerin kabul ettiği bir gerçektir. Bu bağlamda, bilinçsiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için, yetiştiricilerde ve Veteriner Hekimlerde farkındalık oluşturacak faaliyetler geliştirilip uygulanmalıdır.

Epidemiyolojik haritalar çıkarılması amacıyla bu tür çalışmaların ülke geneline yayılımının teşvik edilmesinin, hastalıkla mücadele için bir eylem planı oluşturulmasına önemli katkı sağlayacağı sonucuna varıldı.

## ÖZET

### **Afyonkarahisar ve Kütahya İllerindeki Mezbahalarda Kesilen Koyun, Keçi, Sığır Karaciğerleri ile Koyun Aborte Fetüslerinden *Campylobacter* Türlerinin İzolasyonu ve İdentifikasyonu ile Antibiyotik Dirençliliklerinin Tespit Edilmesi**

Bu çalışmada, Afyonkarahisar ve Kütahya illerinden Ocak 2016 – Mayıs 2016 döneminde mezbahalarda sağlıklı olarak kesilen koyun, keçi ve sığırlardan alınan 50’şer adet karaciğer örneği ile yine aynı bölgeden Nisan 2015 – Mayıs 2016 döneminde temin edilen 44 aborte koyun fetüsünde, *Campylobacter* spp. varlığı arandı. Kültür tekniğiyle izole edilen suşlar, API Campy (Biomerieux, France) test kitleleriyle identifiye edildi. İdentifikasyonun ardından, disk difüzyon yöntemiyle suşların antibiyotik dirençlilikleri belirlendi.

İncelenen 44 aborte koyun fetüsünden, 7 adet (%15,91) *Campylobacter* spp. izole edildi. İdentifikasyonları yapıldığında, örneklerin 5’inin *C. fetus* subsp. fetus (%71,43), 2’sinin *C. jejuni* (%28,57) olduğu tespit edildi.

Ellişer karaciğer örneğinden, 3 koyun karaciğerinde (%6) ve 1 keçi karaciğerinde (%2) *Campylobacter* spp. izole edildi. İzolatların 3’ünün *C. jejuni* (%75), 1’inin *C. coli* (%25) olduğu tespit edildi. Sığır karaciğerlerinden ise *Campylobacter* spp. izole edilemedi.

Elde edilen 11 adet *Campylobacter* izolatının analizinde siprofloksasin ve tetrasikline %45,5, eritromisine %27,3, ampisiline %9,1 oranında dirençlilik tespit edildi. Gentamisin, kloramfenikol ve streptomisine karşı ise dirençlilik gözlenmedi. Kullanılan antibiyotikler için tespit edilen duyarlılık oranları, ampisiline %72,7, eritromisine %54,5, gentamisine %90,9, kloramfenikole %100, streptomisine %72,7, siprofloksasin ve tetrasikline %27,3 olarak bulundu.

Sonuç olarak; *Campylobacter* türlerinin çalışma bölgemizde de abort nedenleri arasında önemli düzeyde olduğu görüldü. Ortaya konulan antibiyotik dirençlilik profili, *Campylobacter* türlerinin coğrafi bölgelere göre değişen oranlarda dirençlilik gösterdiğini düşünüldü. Bilinçsiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için, yetiştiricilerde farkındalık oluşturacak faaliyetler geliştirilip uygulanmalıdır. Epidemiyolojik harita çıkarılması amacıyla, bu tür izolasyon ve identifikasyon çalışmaları artırılarak ülke geneline yayılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler :** Antibiyotik direnci, *Campylobacter* spp., Koyun fetüs, Ruminant karaciğer

## SUMMARY

### **Isolation, identification and detection of antibiotic resistance of *Campylobacter* species from sheep, goat, cattle livers and aborted sheep fetuses slaughtered in the slaughterhouses of Afyonkarahisar and Kütahya provinces.**

In this study, the presence of *Campylobacter* spp. was investigated in a total number of 150 liver samples obtained from clinically healthy 50 sheep, 50 goats and 50 cattle slaughtered by the slaughterhouses of Afyonkarahisar and Kutahya provinces during the period of January 2016 to May 2016 and 44 aborted sheep fetuses obtained from the same region between April 2015 and May 2016. Isolated strains with the help of culture technique were identified with API Campy (Biomérieux, France) test kits. After identification, antibiotic resistance of strains was determined by disc diffusion method.

*Campylobacter* spp. were isolated from 7 samples (15.91%) of 44 aborted sheep fetuses. After identification of *Campylobacter* spp. it was determined that 5 samples (71.43%) of 7 were *C. fetus* subsp. *fetus* (71.43%) and 2 samples were *C. jejuni* (28.57%).

Out of 50 each liver samples, *Campylobacter* spp. were isolated from 3 sheep liver (6%) and 1 goat liver (2%). Three of isolates were identified as *C. jejuni* (75%), 1 of isolates as *C. coli* (25%). *Campylobacter* spp. were not isolated from cattles.

When 11 *Campylobacter* isolates were analysed, the resistance rates for ciprofloxacin and tetracycline were 45.5%, erythromycin 27.3%, ampicillin 9.1%. There was no resistance against gentamicin, chloramphenicol and streptomycin. The rates of susceptibility to antibiotics used were 72.7% for ampicillin, 54.5% for erythromycin, 90.9% for gentamicin, 100% for chloramphenicol, 72.7% for streptomycin, 27.3% for ciprofloxacin and tetracycline.

As conclusion; it was seen that the types of *Campylobacter* had an important place among the reasons of abortion in our region as well. The profile of antibiotic resistance revealed made us think *Campylobacter* spp. show resistance at varying rates depending on the geographical area. To avoid the use of unconscious antibiotics activities that will raise awareness should be developed and implemented for breeders. For the purpose of epidemiological mapping such isolation and identification studies should be spread throughout the country at an increasing rate.

**Key words** : Antibiotic resistance, *Campylobacter* spp., sheep fetus, Ruminant liver

## KAYNAKLAR

- AÇIK, M.N. (2006). Sığır ve koyun orijinli *campylobacter jejuni* ve *campylobacter coli*'nin moleküler tiplendirilmesi, Doktora Tezi, T.C. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.
- AKAN, M. (2002). Kanatlı Hayvan Hastalıkları. Kampilobakter İnfeksiyonları. Ed. İZGÜR, M., AKAN, M. Medisan Yayınevi. 1. Baskı. Sy. 70-77.
- ALLSUP, T.N. (1985). Ovine *Campylobacter* Abortion, Commision of the European Communities. sy. 93-107.
- ANONİM. Erişim: <http://www2.le.ac.uk/departments/genetics/vgec/highereducation/Microbial%20Sciences/bacteria-passport/campylobacter-jejuni-1> Erişim Tarihi: 14.10.2016.
- ARDA, M., İSTANBULLUOĞLU, E., DİKER, S., BİSPİNG, W., AKAY Ö., AYDIN, N., İZGÜR, M., KARAER Z. (1987). Orta Anadolu Bölgesi Koyunlarında Abortus Olgularının Etiyolojisi Ve Serolojisi Üzerinde Bir Çalışma, *A. Ü. Vet. Fak. Der.* **J4 (2)**: 195-206.
- ARDA, M., MİNBAŞ, A., LELOĞLU, N., AYDIN, N., KAHRAMAN, M., AKAY, Ö., ILGAZ, A., İZGÜR, M., DİKER, K.S. (1999). Özel Mikrobiyoloji. Medisan Yayın Serisi:26, Dördüncü Baskı.
- ASPINAL, G.O., MCDONALD, A.G., PANG, H., KURJANCZYK, L.A., PENNER, J.L. (1994). Lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* Serotype O:19 Structures of Core Oligosaccharide Regions from the Serostrain and Two Bacterial Isolates From Patients with the Guillain-Barré Syndrome. *Biochem.* **33**: 241-249.
- AVRAIN, L., HUMBERT, F., HOSPITALIER, R. L., SANDERS, P., VERNOSYROZAND, C., KEMPF, I. (2003). Antimicrobial resistance in *Campylobacter* from broilers: association with production type and antimicrobial use. *Vet. Microbiol.*, **96**: 267-276. DOI:10.1016/j.vetmic.2003.07.001
- AYDIN, F., LELOĞLU, N., ŞAHİN, M., OTLU, S. (1994). Kars yöresinde sığır ve koyunlarda görülen abortların bakteriyolojik yönden araştırması. I. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, 27•29 Ekim 1994, Ankara.
- AYTUĞ, C. D., ALAÇAM, E., ÖZKOÇ, Ü., YALÇIN, B. C., ÖKÇEN, H., TÜRKER H. (1990). Koyun Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği Tüm Vet. Hayvancılık Hizmetleri Yayını. No:2 sy. 161-163.
- BAILLON, M.L., VAN VLIET, A.H., KETLEY, J.M., CONSTANTINIDOU, C., PENN, C.W. (1999). An iron-regulated alkyl hydroperoxide reductase (AhpC) confers aerotolerance and oxidative stress resistance to the microaerophilic pathogen *Campylobacter jejuni*. *J. Bacteriol.* **181**: 4798-4804.
- BATMAZ, H. (2013). Koyun ve Keçilerin İç Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Sy. 240.

- BATMAZ, H. (2016). Sığır İç Hastalıkları, Semptomdan Tanıya Tanıdan Sağaltıma. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Sy. 196.
- BLASER, M.J., RELLER, B. L. (1981). *Campylobacter* enteritis. *N. Eng. J. Med.*,**305**: 144-452.
- BOLTON, F.J., ROBERTSON, L. (1982). A Selective Medium for Isolating *Campylobacter jejuni/coli*.*J. Clin. Pathol.***35**: 462-467.
- BOSTAN, K. (2000). *Campylobacter Jejuni*'nin Gıda Maddelerindeki Mevcudiyeti ve Halk Sağlığı Açısından Önemi. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.***26 (2)**: 489-501.
- BUCK, G. E., KELLY, T. (1981). Effect of moisture content of the medium on colony morphology of *Campylobacter fetus subsp. jejuni*. *J. Clin. Microbiol.*,**14(5)**: 585-586.
- BUTZLER, J.P. (2004). *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. *Clin. Microbiol. Infect.* **10**: 868-876.
- BUTZLER, J.P., DEKEYSER, P., DETRAIN, M., DEHEAN, F. (1973). Related vibrio stools. *J.Pediat.*,**82**: 493-495.
- BUTZLER, J. P., DEKEYSER, P., LAFONTAİNE, T. (Jan. 1974). Susceptibility of Related *Vibrios* and *Vibrio fetus* to Twelve Antibiotics. *J. Antimicrob Chemother. Sy.* 86-89.
- BUTZLER, J.P., SKIRRIOW, M.B. (1979) *Campylobacter* enteritis. *Clin. Gastroenterol.* **8**: 737-765.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARTS INSTITUTE (January 2007). Table 3. Acceptable Limits for Quality Control Strains Used to Monitor Accuracy of Disk Diffusion Testing Of Nonfastidious Organisms. Vol. 27 No. 1.
- CLIVER, D. O. (1990). *Foodborne Diseases*. Academic Press, Inc., London.
- CORNELIUS, A.J., NICOL, C., HUDSON, J.A. (1 March 2005). *Campylobacter* spp. İn New Zealand raw sheep liver and human *campylobacteriosis* cases. *Int. J. Food Microbiol.* **99(1)**: 99-105.
- CORRY, J. E. L., POST, D .E., COLIN, P., LAISNEY, M. J. (1995). Culture media for the isolation of *Campylobacters*.*Int. J. Food Microbiol.***26**: 43-76.
- ÇIBIK, E., ASLAN, S., ÖZMEN, M., AKILLI, H., TURUT, N., YOLDAŞ, A., GÜVEN GÖKMEN, T., MERAL M. (2014). Adana Yöresinde, Broyler İşletmelerinde *Campylobacter coli* ve *Campylobacter jejuni*'nin İnsidansı, Antibiyotik Dirençlerinin Belirlenmesi. *AVKAE Dergisi* Sayı:4 sy. 1-8.
- DEKEYSER, P., GOSSUIN-DETRAIN, M., BUTZLER, J.P., STERNON, J. (1972). Acute enteritis due to a related *vibrio*: first positive stool cultures. *J Infect Dis.***125**: 390-392.
- DİKER, K. S. (1992). Koyun ve sığırlardan izole edilen *Campylobacter* türlerinin identifikasyonu üzerine çalışmalar. Doktora Tezi. Ankara.

- DİKER, S. (2006) Veteriner Mikrobiyoloji. *Campylobacter*, *Arcobacter* ve *Helicobacter* enfeksiyonları. Ed. AYDIN, N., PARACIKOĞLU, J. İlke Emek Yayınları. Sy. 237-249.
- DOYLE, M. P., ROMAN. D. J. (1982). Sensitivity of *Campylobacter jejuni* to drying. *J. Food Protect.***45**: 507-510.
- EGEN, S. (2000). Untersuchungen zur Tenezität von *Campylobacter jejuni* Einfluß von Trägermaterial, relativer Luftfeuchte und Temperatur auf zwei ausgewählte Stämme- Inäugural Dissertation. Tierärztliche Hochschule Hannover, Germany.
- ENGBERG, J., AARESTRUP, F.M., TAYLOR, D.E., SMIDT, P.G., NACHAMKIN, I. (2001). Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg. Infect. Dis.***7**: 24-34.
- ENOKIMOTO, M., KUBO, M., BOZONO, Y., MIENO, Y., MISAWA, N. (7 Aug 2007). Enumeration and identification of *Campylobacter* species in the liver and bile of slaughtered cattle. *Int J Food Microbiol.***118(3)**: 259-63.
- EROL, İ. (2007). Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. *Campylobacter jejuni*. Pozitif Matbaacılık, Ankara. Sy. 71-77
- FERRERO, R. L., LEE, A. (1988). Motility of *Campylobacter jejuni* in a viscous environment, comparison with conventional rod shaped bacteria. *J.Gen. Microbiol.*,**134**: 53-59.
- FIELD, L. H., HEADLEY, V. L., PAYNE, S. M., BERRY, J. (1986). Influence of iron on growth, morphology, outer membran protein composition and synthesis of siderophores in *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.*,**54(1)**: 126-132.
- GARTTY, GM. (2001). The Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic Bacteria. "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol.1, 2nd Ed." DR Boone, RW Castenholz. Eds. Williams & Wilkins, Baltimore.
- GAUDREAU, C., GILBERT, H. (2003). Antimicrobial Resistance of *Campylobacter jejuni* *subsp. jejuni* Strains Isolated from Humans in 1998 to 2001 in Montre'al, Canada. *Antimicrob Agents And Chemother.* **47**: 2027–2029.
- GE, B., WHITE, D. G., MCDERMOTT, P. F., GIRARD, W., ZHAO, S., HUBERT, S, MENG, J. (2003). Antimicrobial-resistant *Campylobacter* species from retail raw meats. *Appl. Environ. Microbiol.***69**: 3005–3007.
- GENÇER, B., ZARAKOLU, P., KILIÇ, S., YURDAKÖK, K., GÜVENER, E. (2001). *Campylobacter jejuni* izolasyonunda kullanılan üç selektif besiyerinin karşılaştırılması, *Mikrobiol. Bült.***35**: 45-52.
- GRANT, K. A., PARK, S. F. (1995). Molecular characterization of *katA* from *C. jejuni* and generation of a catalase deficient. *Microbiol.***141**: 1369-1376.
- GUPTA, A., NELSON, J. M., BARRETT, T. J., TAUXE, R. V., ROSSITER, S. P., FRIEDMAN, C. R., JOYCE, K. W., SMITH, K. E., JONES, T. F., HAWKINS, M. A., SHIFERAW, B., BEEBE, J. L., VUGIA, D. J., RABATSKY-EHR, T., BENSON, J. A., ROOT, T. P., ANGULO, F. J. (2004). Antimicrobial resistance

- among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg. Infect. Dis.*, **10(6)**: 1102-1109.
- HANI, E. K., CHAN, V. L. (1995). Expression and characterization of *Campylobacter jejuni* benzoylglycine amidohydrolase (hippuricase) gene in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, **177(9)**: 2396-2402.
- HANNU, T., MATILLA, L., RAUTELIN H. (2002). *Campylobacter* triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. **41(3)**: 312-318.
- HANSSON, I. (2007). Bacteriological and Epidemiological Studies of *Campylobacter* spp.in Swedish Broilers. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.
- HASÇELİK, G., WİLLEKE, TOPÇU, A., SÖYLETİR, G., DOĞANAY, M. (2008). *Campylobacter* türleri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Üçüncü Baskı, Nobel Kitapevi İstanbul. Sy. 2215-2223.
- HAZIROĞLU, R., MİLLİ Ü, H. (1998). Veteriner Patoloji Cilt II. Tamer Matbaacılık, Yayıncılık, 2.cilt, sy. 483-484.
- HUGDAHL, M. B., BERRY, J. T., DOYLE, M. P. (1988). Chemotactic behaviour of *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.*, **56(6)**: 1560-1566.
- ISHIHARA, K., KIRA, T., OGIKUBO, K., MORIOKA, A., KOJIMA, A., KIJIMATANAKA, M., TAKAHASHI, T., TAMURA, Y. (2004). Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* isolated from food-producing animals on farms (1999-2001): results from the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring program. *Int. J. Antimicrobial Agents*. **24**: 63-69.
- JONES, D. M., SUTCLIFFE, E. M., CURRY, A. (1991). Recovery of viable but nonculturable *Campylobacter jejuni*. *J. Gen. Microbiol.*, **137(10)**: 2477-82.
- JONES, D.M., SUTCLIFFE, E.M., RIOS, R., FOX, A.J. CURRY, A. (1993). *Campylobacter jejuni* adapts to aerobic metabolism in the environment. *J. Med. Microbiol.* **38**: 145-150.
- KARAMAN, Z., KÜÇÜKAYAN, U. (2000). 1993-1997 yılları içinde enstitümüze gönderilen atık yapan koyun kan serumları ve materyallerinin serolojik ve mikrobiyolojik yoklama sonuçları. *Etlik Vet Mikrob Derg.* **11**: 1-2.
- KENAR, B. (1992). Konya bölgesinde yavru atan koyunlardan izole edilen *Campylobacter* türlerinin tespiti üzerine çalışmalar. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Uzmanlık Tezi, Samsun.
- KENAR B. (1993). Orta Karadeniz Bölgesinde atık yapan koyunlarda *Campylobacter* türlerinin izolasyonu ve identifikasyonu ile bazı antibiyotiklere duyarlılıkları üzerinde çalışmalar. Doktora Tezi, Konya.
- KENAR, B., ERGANİŞ, O., KAYA, O. ve GÜLER, E. (1990). Konya bölgesinde koyunlarda atıklara sebep olan *Brucella*, *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Chlamydia*'ların bakteriyolojik ve serolojik incelenmesi. *Veterinarium*. **1**: 17-20.



- KETLEY, J. M. (1997). Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. *Microbiol.*, **143**: 5-21.
- KONKEL, M.E., JOENS, L.A. (1989). Adhesion to and invasion of Hep-2 cells by *Campylobacter* spp. *Infect. Immun.* **57**: 2984-2990.
- KÜÇÜKAYAN, U., DAKMAN, A., ÜLKER, U., MÜŞTAK. K. (2007). Koyun kan serumları ve fetuslarının bakteriyel atık etkenleri yönünden incelenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Derg.* 18, 11 - 16, 2007: 11-16.
- LADRÓN DE GUEVARA, C., PÉREZ-POMATA, L. T., AGULLA, A., MERINO, F. J., VILLASANTE, P. A., VELASCO A.C. (1989). Recovery of *Campylobacter* from human faeces stored at 4 degrees C. *Epidemiol Infect.* Apr; **102**(2): 281-5.
- LAMOUREUX, M., MACKAY, A., MESSIER, S., FLISS, I., BLAIS, B.W., HOLLEY, R.A., SIMARD, R.E. (1997). Detection of *Campylobacter jejuni* in food and poultry viscera using immunomagnetic separation and microtitre hybridization. *J. Appl. Microbiol.* **83**: 641-651.
- LAZOU, T., HOUF, K., SOULTOS, N., DOVAS, C., IOSSIFIDOU, E. (3 March 2014b). *Campylobacter* in small ruminants at slaughter: prevalence, pulsotypes and antibiotic resistance. *International Journal of Food Microbiology*, Volume 173. sy. 54-61.
- LAZOU, T., DOVAS, C., HOUF, K., SOULTOS, N., IOSSIFIDOU, E. (Apr 2014a). Diversity of *Campylobacter* in retail meat and liver of lambs and goat kids. *Foodborne Pathog Dis.* **11**(4): 320-328. Epub 2014 Jan 17.
- LUANGTONGKUM, T., JEON, B., HAN, J., PLUMMER, P., LOGUE, CM., ZHANG, Q. (2009). *Future Microbiol.* **4**: 189-200.
- MADIGAN, M. T., MARTINKO, J. M., PARKER, J. (2003). Amplifying the DNA: The Polymerase Chain Reaction. *Biology of Microorganisms*. Pearson Education Inc. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ07458. USA. Sy. 312-314.
- MAYRHOFER, S., PAULSEN, P., SMULDERS, F. J. M., HILBERT, F. (2004). Antimicrobial resistance profile of food-borne pathogens isolated from beef, pork and poultry. *Int. J. Food Microbiol.*, **97**: 23-29.
- McSWEEGAN, E., WALKER, R. I. (1986). Identification and characterization of two *Campylobacter jejuni* adhesins for cellular and mucous substrates. *Infect. Immun.*, **53**(1): 141-148.
- McSWEEGAN, E., WALKER, R. I. (1986). Identification and characterization of two *Campylobacter jejuni* adhesins for cellular and mucous substrates. *Infect. Immun.*, **53**(1): 141-148.
- MOORE, J. E., CORCOAN, D., DOOLEY, J. S., FANNING, S., LUCEY, B., MATSUDA, M., McDOWELL D. A., MEGRAUD, F., MILLER, B. C., O'MAHONEY, R., O'RIORDAN, L., O'ROURKE, M., RAO, J. R., ROONEY, P. J., SAILS, A., WHYTE, P. (2005). *Campylobacter*. *Vet. Res.* **36**: 351-382.
- NACHAMKIN, I. (1999). *Campylobacter* and *Arcobacter*, Manual of Clinical Microbiology, 7th Ed.: A.S.M. Press Inc., Washington D.C. Sy. 716-722.



- ROLLINS, D. M., COLWELL, R. R. (1986). Viable but non-culturable stage of *Campylobacter jejuni* and its role in the natural aquatic environment. *Appl. Environ Microbiol.*,**52**: 531-538.
- ROSEF, O., KAPPERUD, G. (1983). House Flies (*Musca domestica*) as Possible Vectors of *Campylobacter fetus subsp. jejuni*. *Appl Environ Microbiol.*,**45**: 381-3.
- RUCKABERLE, E. K. (2001). Untersuchungen über das Vorkommen von *Campylobacter-Salmonellen-* und Verotoxinbildenden *E.coli*-Keimen in Putenmastbetrieben und in einer Putenschlachtenanlage vor und nach Durchführung von Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen. Dissertation, Freien Universität Berlin.
- RUIZ-PALACIOS, G. M., TORRES, J., TORRES, N. I., ESCAMILLA, E., RUIZ-PALACIOS, B. R., TAMAYO, J. (1983). Cholera-like enterotoxin produced by *Campylobacter jejuni* characterisation and clinical significance. *Lancet*,**2**: 250-253.
- SAĞLAM, Y. S., TÜRKÜTANIT, S. S., TAŞTAN, R., BOZOĞLU, H., OTLU, S. (1998). Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde Görülen Bakteriyel Sığır Ve Koyun Abortlarının Etiyolojik Ve Patolojik Yönünden İncelenmesi. *Vet. Bil. Derg.***14(2)**: 133-145.
- SAVAŞAN, S., ÇİFTÇİ, A., DİKER, K. S. (2004). Emergence of quinolone resistance among chicken isolates of *Campylobacter* in Turkey. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.***28**:391-397.
- SCATES, P., MORAN, L., MADDEN, R. H. (2003). Effect of incubation temperature on isolation of *Campylobacter jejuni* genotypes from foodstuffs enriched in preston broth. *Appl. Environ. Microbiol.***69**: 4658-4661.
- SCOTT, P.R. (2009). Koyun Hastalıkları. Çeviri Editörleri Tahsin YEŞİLDERE, T., DEPREM, O. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Sy. 66.
- SENOK, A., YOUSIF, A., MAZI, W. (2007). Pattern of Antibiotic Susceptibility in *Campylobacter jejuni* Isolates of Human and Poultry Origin. **60**: 1-4.
- SHIH, D.Y. (2000). Isolation and identification of enteropathogenic *Campylobacter* spp. from chicken samples in Taipei. *J. Food Protect.***63(3)**: 304-308.
- SMIBERT, R. M. (1969). *Vibrio fetus var. Intestinalis* isolated from intestinal content of birds. *Am. J. Vet. Res.*,**30**: 1437-1442.
- SMIBERT, R. M. (1984). Genus *Campylobacter*. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Ed. KRIEG, N. R., HOLT, J. G. Williams & Wilkins, Baltimore, London. Sy. 111-118.
- SONGER J. G., POST K.W., (2005). Veteriner Hekimlik Mikrobiyolojisi. *Campylobacter, Helicobacter ve Arcobacter* Cinsleri. Çev.Ed. ANĞ. Ö., ÖZGÜR, N. Y. Nobel Tıp Kitabevleri. Sy. 223-228.
- STEELE, M., MARCONE, M., GYLES, C., CHAN, V. L., ODUMERU, J. (2006). Enzymatic activity of *Campylobacter jejuni* hippurate hydrolase. *Protein Engineer. Des. Select.*, **19(1)**: 17-25.

- STERN, N. J., KAZMI, S. U. (1989). *Campylobacter jejuni* In: Foodborne Bacterial Pathogens. Ed.: DOYLE, M. P. Marcel Dekker, Inc. sy. 71-110.
- STERN, N. J., PATTON M. C., DOYLE, M. P., PARK, C. E., McCARDEL, B. A. (1992). "Campylobacter", Compendium For the Microbiologic Examination of Foods, 3 ed. APHA, NW Washington D. C., sy. 475-495.
- ŞAHAL, M. ve İMREN, Y. (2002). SİĞİR HASTALIKLARI. Eds: ALAÇAM, E. Ve ŞAHAL, M. Medisan Yayın Serisi No: 31 2. Baskı. Sy. 63-64.
- ŞAHİN, O., PLUMMER, P. J., JORDAN, D. M., SULAJ, K., PEREIRA, S., ROBBAUSTERMAN, S., WANG, L., YAEGER, M. J., HOFFMAN, L. J., ZHANG Q. (May 2008). Emergence of a Tetracycline-Resistant *Campylobacter jejuni* Clone Associated with Outbreaks of Ovine Abortion in the *United States Journal Of Clinical Microbiology*, Vol. 46, sy. 1663-1671.
- TAKATA, T., FUJIMOTO, S., AMAKO, K. (1992). Isolation of nonchemotactic mutants of *Campylobacter jejuni* and their colonization of the mouse intestinal tract. *Infect. Immun.***60**: 3596- 3600.
- TAŞDEMİR, B., ÖZBEY, G., AÇIK, M.N., ERTAŞ, H. B., KALENDER, H., MUZ, A., ECMEL ŞAKİ C. (2011). Elazığ yöresindeki tavuklardan ve Muscidae ailesine bağlı sineklerden *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*'nin izolasyonu ve izolatların moleküler tiplendirilmesi. Hayvan Sağlığı Araştırmaları Program Değerlendirme Toplantısı TAGEM sy. 273-338.
- TAYLOR, D., COURVALIN, P. (1988). Mechanism of antibiotic resistance in *Campylobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother.***32**: 1107-1112.
- TUKSON, P. K., LINDIVIST, J. K., KAPPERUD, G. (1988). Isolation of *Campylobacter* spp. and *Yersinia enterocolitica* from domestic animals and human patients in Kenya. *APMIS.***96**: 141-146.
- TURGUT, K., OK, M. (1997). Veteriner Gastroenteroloji. Mikro Dizgi. Konya. Sy. 155-156.
- ÜLGEN M. (2002). Özel Mikrobiyoloji Uludağ Üniv. Veteriner Fakültesi Yayınları: 2002-2. Sy. 51-58.
- VANDAMME, P., DE LEY, J., (1991). Proposal for a new family, *Campylobacteraceae*. *International Journal of Systematic Bacteriology.***41**: 451-455.
- WASSENAAR, T. M. (1997). Toxin Production by *Campylobacter* spp. *Rev. Clin. Microbiol.* **10**: 466-476.
- WASSENAAR, T. M., VAN DER ZEIJST, B. A. M., AYLING, R., NEWELL, D. G. (1993). Colonization of chicks by motility mutants of *Campylobacter jejuni* demonstrates the importance of flagellin A expression. *J. Gen. Microbiol.***139**:1171-1175.
- WASSENAAR, T. M., BLASER, M. J. (1999). Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* Infections of Humans. *Microbes Infect.***1**: 1023-1033.

- WEBER, R. (2000). Prüfung wechselseitiger Hemmeffekte verschiedener *Campylobacter jejuni*-Stämme bei der Kolonisation des Hündarmes. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, Germany.
- WILSON, D. L., ABNER, S. R., NEWMAN, T. C., MANSFIELD, L. S., LINZ, J. E. (2000). Identification of ciprofloxacin resistant *Campylobacter jejuni* by use of a fluorogenic PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*, **38(11)**: 3971-3978.
- WINN, W., ALLEN, S., JANDA, W., KONEMAN, E., PROCOP, G., SCHRECKENBERGER, P., WOODS, G. (2006). Curved Gram negative bacilli and oxidase positive fermenters: *Campylobacteraceae* and *Vibrionaceae*. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, sy. 321-361.

