T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT İSHALLİ OLGULARDAN İZOLE EDİLEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNDE VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Masma SHAHBAZOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr. Uğur ARSLAN

Konya-2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT İSHALLİ OLGULARDAN İZOLE EDİLEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNDE VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Masma SHAHBAZOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Uğur ARSLAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202020 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2020

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Masma SHAHBAZOVA tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Mahmut BAYKAN İmza
Necmettin Erbakan Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Uğur ARSLAN İmza
Selçuk Üniversitesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Salih MAÇİN İmza
Selçuk Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu …….. tarih ve ……..sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Lisansüstü eğitim sürecim boyunca ders ve tez dönemimde akademik bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan, tezimin her aşamasında karşılaştığım tüm sorunlarıma çözümleyici yaklaşımlar sunan, öğrencilik sürecimde desteğini ve teşviğini eksik etmeyen, öğrencisi olmaktan memnuniyet duyduğum değerli danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Uğur ARSLAN ’na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü eğitim sürecinde akademik bilgi ve deneyimlerini paylaşan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Sayın Prof. Dr.Duygu FINDIK’a ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri: Sayın Prof. Dr. Recep KEŞLİ’ye, Sayın Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI’na ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Salih MAÇİN’e teşekkür ederim.

Başarılarımda benden çok emekleri olan, yolumu aydınlatan. her adımımda yanımda olduklarını derinden hissettiren, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, evlatları olmaktan gurur duyduğum sevgili babam Nasif SHAHBAZOV’a, güzel annem Seadet SHAHBAZOVA’ya, abim Reşad SHAHBAZOV’a ve kardeşim Zeynep SHAHBAZOVA’ya sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe paylaşan, ve yardımlarını esirgemeyen, tez konumun belirlenmesine büyük katkıları olan Sayın Araştırma Görevlisi Dr. Nurullah ÇİFTÇİ’ye teşekkür ederim.

Tez süresince örneklerin toplanması aşamasında yanımda olan ve desteğini yakından hissettiğim Yüksek Lisans arkadaşım Sayın Sümeyye BAŞER’e, tezin PZR süresince hep yanımda olan bilgilerimizi, deneyimlerimizi paylaştığımız Sayın Laman HASANLİ’ye teşekkür ederim. Örneklerın toplanmasında yardımını ve desteğini esirgemeyen Sağ. Tek Sayın Kasım ÇİLEK’e teşekkürlerimi bildiririm.

Ayrıca, Yüksek Lisansım sürecince yardımlarını benden esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Masma SHAHBAZOV

Konya/2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ... **v**
ÖZET ... **viii**
SUMMARY ... **ix**
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ ... **x**
1.GİRİŞ ... **1**
1.1. Genel Özellikler ... **3**
1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma ... 3
1.3. *Campylobacter* cinsi bakterilerin morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri ... 4
1.4. İnsan Enfeksiyonlarinda Sık Rastlanan *Campylobacter* Türleri ... 6
1.4.1. Termofilik Türler (*C. jejuni, C. coli)* ... 7
1.5. İnsan Enfeksiyonlarinda Daha Az Rastlanan *Campylobacter* Türleri ... 7
1.5.1. Termofilik Türler (*C. upsaliensis, C. helveticus, C. lari*) ... 7
1.5.2. Termofilik Olmayan Türler (*C. hominis, C. sputorum, C. fetus, C. ureolyticus, C. hyointestinalis*) ... 9
1.6. Patogenezve Virülans ... 11
1.6.1. Motilite ve Kemotaksis ... 14
1.6.2. Adezyon ... 15
1.6.3. İnvazyon ... 16
1.6.4. Hücre Duvarı ... 16
1.6.5. Toksin ... 17
1.7. Rezervuar ve Bulaş ... 18
1.8. Klinik Bulgular ... 19
1.9. *Campylobacter* Türlerinin Izolasyonu ve Tanisi ... 20
1.9.1. Örneklerin Saklanması ... 20
1.9.2. Örneklerin Mikroskopik incelenmesi ... 20
1.9.3. Kültür ... 21
1.9.4. Direkt Antijen Saptanması ... 22
1.9.5. Serolojik Tanı Yöntemleri ... 22
1.9.6. Moleküler Yöntemler ... 22
1.10. Antimikrobiyal Duyarlılık ve Tedavi ... 23
1.11. Korunma ... 24
2. GEREÇ VE YÖNTEM ... **25**
2.1. Örneklerin Toplanması ... 25

2.2. Örneklerin İncelenmesi ve Ekimi 25
2.3. İzolasyon ve İdentifikasyon İçin Kullanılan Besiyeri ve Ayıraçlar 26
2.3.1. Besiyeri 26
2.3.2. Ayıraçlar 26
2.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemiyle identifikasyon 28
2.3.4. Agaroz jel elektroforezi 31
2.3.5. PZR ürünlerinin jele yüklenmesi 31
3. BULGULAR 33
3.1. Hastalara Ait Özellikler 33
3.2. Dışkı Örneklerine Ait Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler 33
3.3. Kültür İzolasyon Bulguları 33
3.4. Moleküler Yöntemlerle Elde Edolen İdentifikasyon Bulguları 35
3.4.1. PZR sonuçları 35
4. TARTIŞMA 38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 43
6. KAYNAKLAR 44
7. EKLER 50
Ek-A. Etik Kurul Onay Formu 50
8. ÖZGEÇMİŞ 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	**:** Amerika Birlesik Devletleri
AFLP	**:** Çoğaltılmış fragment uzunluk polimorfizimi
Asp	**:** asperkinaz
ATCC	**:** Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection)
Atm	**:** Atmosfer
Bv	**:** Biyovar
bp	**:** Baz çifti
CCUG	**:** Göteborg Üniversitesi Kültür Koleksiyonu (Culture Collection University of Goteborg)
CDC	**:** Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
Cm	**:** Santimetre
CO2	**:** Karbondioksit
Dk	**:** Dakika
DNA	**:** Deoksiribonükleik asit
dATP	**:** Deoksiadenozin trifosfat
dCTP	**:** Deoksisitozin trifosfat
ECDC	**:** Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
EDTA	**:** Etilendiamin tetra-asetik asit
EFSA	**:** Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EIA	**:** Enzim immunoassay
Foodnet	**:** A.B.D. Gıda Kaynaklı Hastalıklar Sürveyans Ağı
g	**:** Santrifüj kuvveti
GBS	**:** Guillain-Barré sendromu
Gr	**:** Gram

hipO	**:** Hippuraz geni
H2	**:** Hidrojen
HIV	**:** İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü
H2S	**:** Hidrojen sülfür
IBH	**:** Enflamatuvar bağırsak hastalığı
MALDI-TOF MS	**:** Matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon-uçuş zamanlı- kütle spektrometresi
mCCDA	**:** Modifiye kömürlü-sefoperazon-deoksikolat agar
Mg	**:** Miligram
MgCl	**:** Magnezyum klorür
Ml	**:** Mililitre
MLST	**:** Multilokus sekans tiplendirmesi
mM	**:** Milimolar
mPCR	**:** Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu
NAAT	**:** Nükleik asit amplifikasyon testi
N2	**:** Azot
O2	**:** Oksijen
PCR	**:** Polimeraz zincir reaksiyonu
PCR- DGGE	**:** Polimeraz zincir reaksiyonu-Denatüre edici gradient jel elektroforezi
PFGE	**:** Pulsed field jel elektroforezi (Değişken alanlı jel elektroforezi)
PNL	**:** Polimorf nüveli lökosit
RFLP	**:** Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
rRNA	**:** Ribozomal ribonükleik asit
sn	**:** saniye
subsp	**:** Alt tür
TBE	**:** Tris-borik asit-EDTA

TE **:** Tris-EDTA

TSI **:** Üç şekerli demirli besiyeri

µg **:** mikrogram

µl **:** Mikrolitre

µm **:** Mikrometre

µM **:** Mikromolar

UV **:** Ultraviyole

U **:** Ünite

V **:** Volt

vb **:** Ve benzeri

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT İSHALLİ OLGULARDAN İZOLE EDİLEN CAMPYLOBACTER TÜRLERİNDE VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Masma SHAHBAZOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ/ KONYA, 2020

Akut gastroenteritler tüm dünyada en çok ölüme neden olan hastalıklardan biridir. Gelişmemiş ülkelerde çocuk ölümlerine ve büyük miktarlarda ekonomik kayıplara neden olmaktadır. *Campylobacter* spp. de yetişkin ve pediatrik hastalarda gastroenterit etkenleri arasında en yaygın türlerden biri olarak bilinmektedir. Genellikle hayatı tehdit etmeyen bir ishal şeklinde başlayıp kendini sınırlasa da, bazen ciddi morbiditelere neden olabilen ve mortaliteye doğru giden bir tablo ile karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi poliklinik ve servislerinden, akut gastroenterit ön tanısıyla Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen dışkı örneklerinden *Campylobacter* türlerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla 850 hasta örneği taranmıştır. Makroskopik olarak incelenen dışkı örneklerinde sulu, mukuslu olanları seçici besiyeri olan mCCDA (Modifiye Charcoal Cephoperazone Deoxycholate Agar) ekilmiş ve konvansiyonel yöntemlerle *Campylobacter* spp. olarak tanımlanmıştır. Tür tespiti ve virülans gen bölgeleri de Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile belirlenmiştir. İncelenen 850 dışkı örneğinin 85'inde (%10) *Campylobacter* spp. üremesi saptanmıştır. Bunların 65'i *Campylobacter jejuni*, 10'u *Campylobacter coli ve* 5'i de *Campylobacter* spp. *olarak*tanımlanmıştır. 85 *Campylobacter* izolatının 76'sında (% 89,41) *ciaB* genibulunurken, 59 izolatta (% 69,41) *dnaj* geni tespit edilmiştir. Diğer yandan; 85 izolatın 76'sında (% 89,41) *cdtC* geni bulunurken, 81'inde (% 95,29) *cdtA* genine rastlanmıştır. *cdtB, pldA* ve *cadF* genlerine ise sırasıyla 81 (%95,29), 59 (%69,41) ve 80 (%94,11) oranında saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Campylobacter, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli,* Virülans Genler.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

İNVESTİGATİON of VİRULENCE GENES in *CAMPYLOBACTER* SPECİES ISOLATED from ACUTE DİARRHEA

Masma SHAHBAZOVA

Department of Medical Microbiology

MASTER THESIS/KONYA-2020

Acute Gastroenteritis is one of the most fatal diseases all over the world. This disease is a cause child death and economic loss in developed countries.*Campylobacter* spp. is the most common factor of gastroenteritis among adult and pediatric patients. Although, the disease initiates and limits itself within common diarrhea, but in some cases it can develop to severe morbidities and cause mortality. In this study, in order to determine the frequency of *Campylobacter* species, 850 stool samples taken from patients and inpatients of Selcuk Univesity Medical faculty policlinic, with preliminary gastroenteritis diagnosis and directed to Medical Microbiology Laboratory where the samples were examined carefully. In macroscopic examination the watery and mucus contented stool samples were tested in selective medium mCCDA (Modified Charcoal Cefoperazone Deoxycholate Agar) cultivated and defined as *Campylobacter* spp. using conventional methods. Species detection and virulence gene regions were spotted with Polimerize Chain Reaction (PCR). In 85 (%10) of 850 examined stool samples *Campylobacter* spp. growth was determined. 65 of spotted samples were determines as *Campylobacter jejuni*, 10 samples as a *Campylobacter coli*and 5 as a *Campylobacter* spp. In 85 of the *Campylobacter* isolotes 76 (%89,41) contained *ciaB* gene, 59 isolates (69,41%) *dnaJ* gene. On the other hand 76/85 isolates (89,41%) contained *cdtC* gene, 81/85 (95,29%) contained *cdtA* gene. *cdtB*, *pldA* and *cadF* genes where appointed in a following ratio and order: 81 (95,29%), 59 (69,41%) and 80 (94,11%).

Keywords: *Campylobacter, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli,* Virulence genes.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: *Campylobacter* türlerinin bazı fenotipik ve biyokimyasal özellikleri(Mahon ve ark 2018)..... 6

Tablo 2: *Campylobacter* türlerinin izole edildiği kaynaklar (Man 2011, Liu ve ark 2018, Costa ve Iraola 2019). 12

Tablo 3: *Campylobacter* izolatlarının virülans faktörlerinin saptanması için kullanılan primerler. 29

Tablo 4: C412F-C1228R, Hip O1-Hip O2, CC1-CC2 genleri için PZR miks içeriği..... 30

Tablo 5: C412F-C1228R, Hip O1-Hip O2, CC1-CC2 genleri için PZR ısıl döngü ve süre diyagramı 30

Tablo 6: *cadF, ciaB, dnaJ, pldA, cdtA, cdtB* ve *cdtC* genleri için PZR ısıl döngü ve süre diyagramı 30

Tablo 7: *cadF, ciaB, dnaJ, pldA, cdtA, cdtB* ve *cdtC*geni için PZR ısıl döngü ve süre diyagramı..... 31

Tablo 8: Pozitif örneklerin kliniklere göre dağılımı..... 33

Tablo 9: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı. 33

Tablo 10: *Campylobacter* spp. suşlarının izole edildikleri aylara göre dağılımı. 34

Tablo 11: Virülans genlerinin dağılımı 36

Tablo 12: Virülans genlerintürlere göre dağılımı. 37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: *Campylobacter* spp. suşunn mikroskopik görüntüsü..... 35

Şekil 2: PZR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jeldeki görüntüsü. 37

1.GİRİŞ

Akut Gastroenterit (AGE), iki haftadan daha az süren, ani başlayan karın ağrısı, bulantı ve kusma, kanlı, sulu, ve mukuslu ishal,mide ve ince bağırsak iltihaplanması yapan hastalıktır. Akut Gastroenteritler, özellikle çocuklarda görülseler de diğer yaş grubundan olan insanlarda da görülmektedir. Dünya'da yaygın olarak görülen enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Akut gastroenterit az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra çocuklarda en çok ölüme sebep olan hastalıktır (Offit ve Clark 2000).

Gastrointestinal enfeksiyonlara sebep olan bir çok etken bilinmektedir. Virüsler arasında Adenovirüs, Rotavirüs, parazitler içerisinde *Entamoeba histolytica,* bakterilerden ise *Campylobacter, Salmonella, Shigella* en sık görülen etkenlerdir. Enfeksiyona neden olan bu etkenlerin bulaşı genellikle gıda, su ve pastörizasyonu doğru yapılmamış süt veya süt ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Kontamine gıda maddeleri sebebiyle oluşan gastroenteritlerin, akut dehidratasyon, ölüm ve beslenme bozukluğu gibi etkilerinin yanı sıra uygun olmayan ilaç kullanımına bağlı ciddi ekonomik kayıplar da ön plana çıkmaktadır (Özkan 2005).

Campylobacter spp. dünya genelinde gıda kaynaklı bakteriyel ishallerin en sıkkarşılaşılanetkenlerindendir. Enfeksiyonların oluşumunda en başta çiğ veya az pişirilmiş kanatlı eti ve süt veya süt ürünlerinin tüketiminin rol oynadığı bildirilmektedir. Çocuk ve yaşlı hastalarda hafif veya ciddi seyreden enfeksiyonlara yol açabilmekte, enfeksiyon sonrası kalıcı nörolojik belirtiler görülebilmektedir (Moore ve ark 2005, Silva ve ark 2011).

Campylobacteriosis gıda kaynaklı enfeksiyonlar arasında Avrupa ve ABD'de ilk sırada yer alan bir zoonozdur (EFSA Journal 2018). *Campylobacter* enfeksiyonlarının %95'ini *C. jejuni* ve *C. coli*'nin oluşturduğu bilinmektedir. Son yıllardakı çalışmalarda diğer *Campylobacter* türlerinin de bu enfeksiyonların önemli bir kısmından sorumlu olduğu bildirilmektedir (Silva ve ark 2011). Türkiye'de ise *Campylobacter* cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı %1-13 olarak bildirilmektedir (Öngen 2006). Bölgesel olarak farklılıklar olsada Türkiye genelinde *Camplyobacterler*'in sık izole edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, Gastroenterit şikayeti ile hastaneye başvurmuş hastalardan alınan gaita örneklerinde izole edilen

Campylobacter türlerinin tanımlanması, virülans genlerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile araştırılması amaçlanmıştır.

1.1.Genel Özellikler

1.2.Tarihçe ve Sınıflandırma

Campylobacter spp. ilk kez 1886 yılında Theodore Escherich tarafından Viyana'daSt Anna Çocuk Kliniği'nde kolera infantum'dan öldüğünü düşündüğü çocukların dışkı örneklerinde tanımlanmıştır (Butzler 2004, Gonzalez 2012). 1913 yılında John McFadyean ve Steward Stockman düşük yapmış koyun fetus dokularından *Vibrio* benzeri bakteriler olarak isimlendirdikleri *Campylobacter* türlerini izole etmiş ve bildirmişlerdir. 1918 yılında benzer bakterileri düşük yapmış sığırların fetüs dokularından izole eden T. Smith ve M. Taylor spiral şekillerinden dolayı bu mikroorganizmaları *Vibrio* grubuna dahil etmişler ve *Vibrio fetus* olarak isimlendirmişlerdir (Skirrow 2006). Daha sonra 1927 yılında yapılan çalışmalarda sığır bağırsağından izole edilen benzer morfolojideki mikroaerofilik bakteriler *Vibrio jejuni* olarak isimlendirmişler, 1944 yılında ise dizanterili domuz dışkısından izole edilen bakterilerin hayvanda bulunduğu yere göre *Vibrio coli* olarak adlandırılmıştır (Vandenberg ve ark 2005).

İnsanlarda 1938 yılında ABD' de 355 kişinin etkilendiği çiğ süt tüketiminden kaynaklı, ishal ve karın ağrısıyla seyredenbir salgında bazı hastaların kan kültürlerinde *V. jejuni*'ye benzerbakterilerin ürediği, 1947 yılında ise ikisi sonradan düşük yapmış üç gebe kadının kanından *V. fetus*'un izole edildiği bildirilmiştir.1957 yılında E. King gastroenteritli bir çocuğun kan örneklerinden izole ettiği Vibrio'ların *V. fetus* ile birçok ortak özelliğe sahip olmakla birlikte diğer Vibrio'lardan farklı olarak, üremek için daha yüksek sıcaklıklara gereksinim duyduklarını tespit etmiş ve etkeni termofilik *Vibrio* olarak isimlendirmiştir (Butzler 2004, Garénaux 2008, Vandamme ve ark 2010).

Sebald ve Véron 1963 yılında, *Vibrio* olarak isimlendirilen bu bakterileri; non-fermentatif metabolizmaya sahip olmaları, mikroaerofilik ortamda üremeleri ve DNA baz yapısındaki guanin+sitozin (G+C) oranlarının farklılıklarından dolayı *Vibrio*'lardan ayrılarak "*Campylobacter*"olarak yeni bir cins ismi ile isimlendirmişlerdir (Garénaux 2008, Vandamme ve ark 2010).

1991 yılında Vandamme ve De Ley tarafından yapılan taksonomik ve filogenetik çalışmalarla Ribo Nükleik Asit (RNA)–Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)

hibridizasyon, 16S ribozomal RNA (rRNA) sekans analizleri gibi teknikleri kullanarak bu bakterileri *Proteobacteria* takımının epsilon sınıfındarRNA superfamily VIadlı yeni bir filogenetik grupa dahil etmişlerdir (Manuel 2012).Bu grupta *Helicobacteriaceae* ve *Campylobacteraceae* olmak üzere iki aile yer almaktadır. Birbirleri ile yakın ilişkili üç cins olan *Campylobacter, Arcobacter* ve *Sulfurospirillum* cinsleri *Campylobacteraceae* ailesine dahildirler (Vandamme 2000, Murray ve ark 2020). *Campylobacter*'lerin 25 tür ve 11 alt tür içerdiği bildirilmiştir.Bunlardan *C. jejuni, C. coli, C.fetus* ve *C.upsaliensis* insanlarda ciddi enfeksiyon yapmaktadırlar (Debruyne ve ark 2008, Man 2011, Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

Campylobacter türlerinin insanlarda patojenite oluşturduğu 1970'li yıllara kadar bilinememekteydi. 1972 yılında Belçika'lı bilim adamlarının şiddetli ishal ve yüksek ateşi olan 20 yaşındaki bir hastanın dışkı örneklerinden *Campylobacter* etkenini izole etmelerini takiben *Campylobacter* türlerinin insanlarda patojenite oluşturduğu kesinleşmiştir.İlerleyen yıllarda dışkı örneklerinden *Campylobacter* türlerinin izolasyonunu sağlayacak selektif besiyerlerinin geliştirilmesiyle, *Campylobacter* türlerinin tüm dünyada gıdakaynaklı gastroenteritlerin en sık rastlanılan etkeni olduğu kanıtlanmıştır (Butzler 2004, Skirrow 2006).

1.3.*Campylobacter* cinsi bakterilerin morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Campylobacter türleri küçük (0.2–0.8 μm × 0.5–5 μm), S, kıvrık ve spiral şekilde (*C. hominis* düz), tipik gram negatif hücre duvarı yapısına sahip, hareketli basillerdir. Hareketsiz olan *C. gracilis* ve birden fazla flagellası bulunan *C. showae* hariç diğer *Campylobacter* türleri sahip oldukları bir veya iki tarafında bulunan kılıfsız polar flagellaları ile tirbüşon benzeri burgu tarzında hareket ederler(Skirrow 2006, Silva ve ark 2011). Dış membran lipopolisakariti cinsin başlıca antijenidir (Murray ve ark 2020). *Campylobacter* türleri hemolizsiz, spor oluşturmayan, taze kültürden hazırlanan boyalı preperatta gram negatif tipik martı kanadı şeklinde görünürler. Eskimiş veya uygun olmayan pH, ısı ve oksijenli ortamda bekletilmiş kültürlerde ise kokoid formda görülebilirler (Procop ve ark 2020).

Campylobacter cinsi bakteriler; katı besiyerlerinde parlak, düzgün kenarlı 1-2 mm çapında koloniler, yüksek nemli besiyerlerinde parlak, düzensiz kenarlı 10mm çapında koloniler oluştururlar. Bazen de ince bir tabaka şeklinde besiyerine

yayılabilirler.Eskimiş veya uzun süre oksijenli ortamda bekletilmiş kültürlerde ise kokoid formda görülebilirler(Procop ve ark 2020).

Campylobacter türleri üremek için mikroaerofilik atmosfere (% 5 O_2 ; % 10 CO_2 ; ve % 85 N) gereksinim duyarlar. Bu mikroorganizmalar termofilik (sıcağı seven) özellikte olup 42 °C'de 37 ºC'ye göre daha iyi ürerler ve üremeleri için genellikle 48-72 saat veya daha uzun inkübasyon süresineihtiyaç duymaktadır(Vandenberg ve ark 2005). *Campylobacter*'lerin yüksek sıcaklıkta üremeleri olasılıkla, doğal konakları olan kuşların normal vücut ısılarının 38-42 °C olması ve bu mikroorganizmaların kuşların bağırsağında yaşamaya adaptasyonu nedeniyledir (Manuel 2012).

Campylobacter'ler geniş bir çeşitlilikteki ekolojik konum ve ortamda yaşarlar. Bazı türleri insanda enfeksiyona neden olurken, çoğu türü kanatlı ve memeli hayvanların gastrointestinal sistemini kolonize eder (Procop ve ark 2020).

Campylobacter türlerinin tanımlanmasında oksidaz, katalaz, hippurat hidroliz, indoksil asetat, hidrojen sülfür (H_2S) üretimi, sefalotin, üreaz, indoksil asetat ve nalidiksik asid'e duyarlılık gibi testler kullanılır (Çaylan 2008, Bilgehan 2009). *Campylobacter* türlerinin bazı fenotipik ve biyokimyasal özellikleri **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Campylobacter türlerinin bazı fenotipik ve biyokimyasal özellikleri(Mahon ve ark 2018).

Bakteri	**Nitrat**	**Katalaz**	**Hippurat**	**İndoksil asetat**	**Hidrojen sülfür (TSI)**	**Sefalotin**	**Üreaz**	**Nalidiksik asid**
C. jejuni subsp. *jejuni*	+	+	+	+	-	R*	-	D
C. jejuni subsp. *doylei*	-	D	D	+	-	S	-	S
Campylobacter coli	+	+	-	+	D	R	-	S
C. fetus subsp. *fetus*	+	+	-	-	-	S	-	S
C. upsaliensis	+	D	-	+	-	S	-	S
C. lari	+	+	-	-	-	R	D	R
C.hyointestinalis	+	+	-	-	+	S	-	R
C. sputorum	+	D	-	-	+	S	-	R
C. helveticus	+	-	-	+	-	S	-	S
C. concisus	+	-	-	-	D	R	-	R
C. mucosalis	+	-	-	-	+	S	-	D

* R: Dirençli S: Duyarlı D: Değişken TSI: Üç şekerli demirli besiyeri

Campylobacter türleri kuruluğa 2-10 saat dayanıklıdırlar ve içme sularında 4 C°'de 3 haftaya kadar canlı kalabilmektedirler. Cansız ortamda ise nem, ısı ve oksijenden etkilendikleri için uzun süre yaşayamazlar. *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* 55 C°'de 6 dakika canlı kalabilirler.Pastörizasyona duyarlı olup dondurma-çözme işleminde canlı bakteri sayısında azalma olabilir.Dezenfektan olarak kullanılan kimyasal maddeler ise bu bakterileri 1 dakikada öldürür(Cools ve ark 2003, York ve ark 2007).

1.4. İnsan Enfeksiyonlarinda Sık Rastlanan *Campylobacter* Türleri

Campylobacter enfeksiyonlarının %90'ından fazlasına sebep olan *Campylobacter jejuni* dışkı kültürlerinde en sık rastlanan türdür (Dylan 2016). *Campylobacter* gastroenteritlerinin %2-5'ne ise *C. coli*'ninneden olduğu bildirilmektedir (Murray ve ark 2020).

1.4.1. Termofilik Türler (*C. jejuni, C. coli)*

Dünya genelinde bakteriyel gastroenteritlerin en sık nedeni olan *C. jejuni*, Guillain-Barré sendromu ve Miller Fisher sendromu olarak bilinen önemli otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar *C. jejuni ve C. coli* enfeksiyonlarına benzer klinik tabloya (ortalama 6 günde sonlanan akut sulu, kanlı ishal, ateş ve karın ağrısı, kusma) neden olurlar ve klinik olarak birbirlerinden ayırt edilemezler. Bu enfeksiyonlar yaz mevsiminde daha yaygın görülmektedir (Kaakoush ve ark 2015). Biyokimyasal olarak da benzer özellikler gösteren bu iki tür, *C. coli'*nin hippuratı hidrolize edememesi ile birbirinden ayrılırlar (Dylan 2016).

*C. jejuni'*nin *C. jejuni* subsp. *doylei* ve *C. jejuni* subsp. *jejuni* olmakla iki alt türü bilinmektedir. *C.jejuni* subsp. *doylei'*nin fenotipik olarak nitratı nitrite indirgeyememesi bu alt türün *C. jejuni* subsp. *jejuni* ve diğer bir çok *Campylobacter* türünden ayıran özelliğidir (Vandenberg ve ark 2005, Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

1.5. İnsan Enfeksiyonlarinda Daha Az Rastlanan *Campylobacter* Türleri

Son yıllarda moleküler biyolojideki ilerlemeler ve *Campylobacter* türlerininüreme koşullarının daha iyi anlaşılmasıyla yeni kültür yöntemlerinin geliştirilmesi; *C. ureolyticus, C. upsaliensis* ve *C. concisus* gibi daha az bilinen ve yavaş üreyen türlerin izolasyon ve tespitine olanak sağlamaktadır. Lakin yeni tanımlanan tüm türlerin patojenik potansiyelleri ve klinik önemleri henüz tam olarak bilinmemektedir (Man 2011).

1.5.1.Termofilik Türler (*C. upsaliensis, C. helveticus, C. lari*)

Campylobacter upsaliensis

C. upsaliensis, başta katalaz negatif veya zayıf negatif (CNW) *Campylobacter* grubunda tanımlanmıştır. Bu bakterilerin dışkıdan izolasyonunda en iyi yöntem 37 °C inkübasyonun uygulandığı membran filtrasyon yöntemidir. Çünkü bu bakteriler selektif besiyerlerinde bulunan birçok antimikrobiyal ajana karşı duyarlıdırlar.*C. upsaliensis*'in tanımlanmış yedi serogrubu vardır.İshalli veya asemptomatik kedi ve köpek dışkısından, ishalli insan dışkısından izole edildiği bildirilmektedir (Vandenberg ve ark 2010).

İnsanda gastroenterit olgularında, özellikle de çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış hastalarda klinik önemi vurgulanmaktadır.*C. upsaliensis*ile ilişkili sporadik salgınlara bakım evlerinde rastlanmıştır. İki farklı çocuk bakım evinde gerçekleşen ve çoğunda ishal gelişen çocukların dışkıları incelendiğinde 68 örneğin 14'ünde ve 22 örneğin 17'sinde *C. upsaliensis* suşu tespit edilmiştir (Goossens ve ark 1995). Güney Afrika'da ishalli çocuk dışkılarında *C. jejuni* ve *C. concisus*'dan sonra en çok *C. upsaliensis* (%23.5) izole edilmiştir (Lastovica ve Allos 2008). Bundan başka *C. upsaliensis*'ingastroenterit dışında bakteriyemi, düşük ve göğüs apsesi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Costa ve Iraola 2019).

Campylobacter helveticus

*C. helveticus; C.upsaliensis*ile yakın ilişkili termofilik türdür ve katalaz negatif özelliği ile diğer türlerden ayrılır(Vandenberg ve ark 2005, Procop ve ark 2020). Köpek ve kedi dışkısından izole edilen *Campylobacter* izolatlarının yarısında *Campylobacter helveticus* olduğu belirtilmektedir (Procop ve ark 2020). *C. helveticus*az sayıda gastroenteritli hasta dışkısından izole edilse de insan enfeksiyonlarındarastlanmamıştır (Inglis ve ark 2011, Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

Campylobacter lari

Larus cinsi martıların kloakal içeriklerinden izole edilen *C. lari* ilk olarak *C. laridis*, daha sonra ise *C. lari* olarak adlandırılmıştır.Genellikle kuşlarda, köpeklerde, doğal sularda ve deniz ürünlerinde bol miktarda bulunmaktadır. Üreaz pozitif termofilik*Campylobacter* (UPTC) olarak tanımlanan bir subgrubu bulunmaktadır (Vandenberg ve ark 2005). En son yapılan filogenetik çalışmalara göre *C. lari* subsp. *concheus* ve *C. lari* subsp. *lari* alt türlerine ayrılmıştır ve yakın ilişkili olduğu diğer beş *Campylobacter* türü *C. lari, C. insulaenigrae, C. volucris, C. subantarcticus* ve *C. peloridis* ile birlikte *C. lari* grubunda yer almaktadır (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

C. lari C. jejuni enfeksiyonlarına benzer enterite ve immün sistemi baskılanmış insanlarda bakteriyemiye neden olmaktadır (Procop ve ark 2020).

1.5.2. Termofilik Olmayan Türler (*C. hominis, C. sputorum, C. fetus, C. ureolyticus, C. hyointestinalis*)

Campylobacter hominis

İlk başta *Candidatus Campylobacter hominis* olarak bilinen bu tür, *Campylobacter hominis* adıyla yeniden adlandırılmıştır. *C.hominis* sağlıklı insan dışkısından (%27) izole edilmiştir ve ağız florasında kommensal olarak bulunabileceği bildirilmiştir (Lawson ve ark 2001, Fitzgerald ve Nachamkin 2015). Son zamanlarda ise inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerin biyopsi örneklerinde izolasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Mikst enfeksiyon, *Clostridium hathewayi* saptanan septisemili hastanın kan kültüründen izole edilmiştir. Çoğu *Campylobacter* türünün aksine *Campylobacter hominis* hareketsizdir (Lawson ve ark 2001, Liu ve ark 2018).

Campylobacter sputorum

1914 yılında akut bronşitli bir hastadan izole edilmiş *Campylobacter sputorum,* ilk olarak anaerop bakteri olarak kabul edilmiş daha sonra fakültatif mikroaerofil özellikte olduğu tespitedilmiştir (Vandenberg ve ark 2010). Sağlıklı insanların ağız florasında kolonize olan bu bakteri insanda diş eti ceplerinde gösterilmiştir ancak periyodontal hastalıklarla ilişkisi henüz netleşmemıştır. İnsanlarda sağlıklı bireylerin ve gastroenteritli hastaların dışkısından, bakteriyemili hastaların kan kültüründen ve aksiller apseden izolasyonu bildirilmiştir. Bu bakteri çeşitli hayvanlardan, koyun ve sığırların genital sisteminden, domuz ve köpeklerin klinik dışkı örneklerinden izole edilmiştir (Liu ve ark 2018, Costa ve Iraola 2019).*C. sputorum* bv. *sputorum, C. sputorum* bv. *bubulus, C. sputorum* bv. *Fecalis*ve*C. sputorum*bv. *paraureolyticus*olmak üzere dört biyovar'ı vardır (Lastovica ve Allos 2008). Diğer biyovarlardan farklı olarak *C. sputorum* bv. *paraureolyticus*üreaz pozitif,*C. sputorum* bv. *fecalis*katalaz pozitif özelliğe sahiptir (Manuel 2012; (Procop ve ark 2020).

Campylobacter fetus

Campylobacter fetus, sığır gibi çiftlik hayvanlarında spontan düşük etkeni ve insanda fırsatçı patojen olarak kabul edilmiştir (Costa ve Iraola 2019). Mikroaerofilik

bir tür olsa da fumarat veya nitrat varlığında anaerobik koşullarda da üreyebilmektedir. Diğer türlerden farklı olarak 25 °C'de, bazı suşları ise 42 °C'de de üreyebilir (Vandenberg ve ark 2005).İnsanda bakteriyemiye sebep olan en yaygın türler arasındadır. Sefalotine duyarlı olması ve çoğu suşun 42 °C'de üreyememesi nedeni ile, laboratuvarlarda rutin *Campylobacter* kültüründe kullanılan seçici besiyerleri ve yüksek inkübasyon sıcaklığının bu türün az oranda izole edilmesine neden olabileceği düşünülmektedir (Procop ve ark 2020).*C. fetus*'unüç alt türü bilinmektedir.*C. fetus* subsp. *fetus* ve *C. fetus* subsp. *venerealis*; sığır, koyun (*C. fetus* subsp. *fetus)* ve insandan izole edilmektedir.Bu iki alt tür birbirinden %1 glisin'de üreme ve H_2S üretimi testleri uygulanarak ayrılabilmektedir. *C.fetus* subsp. *testidium;* genetik olarak diğer alt türlerden farklıdır ve çoğunlukla sürüngenlerden ve insanlardan izole edilmektedir (Costa ve Iraola 2019).

Campylobacter ureolyticus

Campylobacterureolyticus Bacteroides cinsinde yer alırken yapılan protein profili analizi ve korunmuş gen bölgelerinin moleküler çalışmaları sonucunda *Campylobacter* cinsine benzer özellik gösterdiği anlaşılarak tekrar sınıflandırılmıştır. Biyokimyasal olarak üreaz aktivitesine sahip bir türdür, nadir olarak insanlarda yumuşak doku veya kemik enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, ülser, artrit, oral, perianal ve yumuşak doku apsesi enfeksiyonlarından izole edilmekle birlikte son yıllarda sıklıkla gastoenterit ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) oluşturması sebebiyle yeniden önem kazanan bir türdür (Bullman ve ark 2011, Man 2011, Liu ve ark 2018, Costa ve Iraola 2019). Yapılan bir çalışmada ishalli hasta dışkılarında moleküler yöntemlerle saptanan 349 *Campylobacter* suşu içinde *C. ureolyticus*'un *C. jejuni'*den sonra ikinci en sık (%23.8) saptanan tür olduğu bildirilmiştir(Bullman ve ark 2011). Ülseratif kolitli hastaların kolon biopsi örneklerinin tarandığı başka bir çalışmada ise *C. concisus*'la birlikte *C. ureolyticus* yüksek oranda saptanmıştır (Mukhopadhya ve ark 2011).*C. ureolyticus* insan dışında sığır (dışkı, süt) ve atta (endometriyum) da izole edilmiştir (Man 2011).

Campylobacter hyointestinalis

1980 yılında proliferatif enteritli domuzdan izole edilmiş *Campylobacter hyointestinalis* çoğunlukla sağlıklı hayvanlardan (koyun, geyik, hamster, köpek ve

sığır gibi) izole edilmiş olan, sporadik olarak ise çiftlik hayvanları ve insan enfeksiyonlarından da izole edilen bir türdür (Costa ve Iraola 2019). *C. hyointestinalis, C. fetus*'la benzer fenotipik özellikler göstermektedir, hippurat negatif oluşunun dışında farklı olarak hidrojen varlığında TSI (Üç şekerli demirli besiyerinde) agarda bol H_2S üretmektedir. Sefalosporin grubu antibiyotiklere duyarlı olduğundan klinik laboratuvarlarda kullanılan *Campylobacter* türlerine yönelik selektif besiyerlerinde üreyemez (Procop ve ark 2020). İki alt türü bilinen: *C. hyointestinalis* subsp. *hyointestinalis,* çeşitli hayvanlarda (domuz, sığır, geyik, ren geyiği, koyun, hemstır, köpek) ve insanda da izolasyonu bildirilmiş ve insanda gastroenterit enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. *C. hyointestinalis* subsp. *lawsonii,* '*C. hyointestinalis* benzeri' bir bakteri olup domuz midesinde saptanmış ve yeni bir alt tür olarak tanımlanmıştır. Genllikle domuzlardan, sığırlardan ve insan dışkısından da izole edilmiştir (Costa ve Iraola 2019).

1.6. Patogenezve Virülans

Campylobacter türlerinin çoğu bazı hayvanlar ve insanlar için patojendirler ve çeşitli hastalıklara sebep olmaktadırlar. Lakin bu bakterilerin insanda enfeksiyon oluşturması mikroorganızma sayısı, konağın savunma sistemi ve bakterinin virülansına bağlıdır (Blaser 2005, Allos ve Blaser 2010). Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* enfeksiyonları genellikle tavuk etlerinin kesim ve pişirilmesi esnasında direk temas ile gerçekleşmektedir. İnsandan insana bulaş ise nadir görülmektedir. *Campylobacter* türleri kedi, köpek, domuz ve bazı kümes hayvanlarının bağırsaklarında normal flora elemanı olarak bulunabilir. *Campylobacter* türleri sıklıklagastroenterit hastalıklardan sorumludurlar. Ancak, nadiren de periodontal hastalıklar ve febril sistemik hastalıklardan da sorumludurlar (Forbes ve ark 2007).*Campylobacter*türlerinin izole edildiği bazı kaynaklar **Tabllo 2.2'de** gösterilmiştir.

Tablo 2: *Campylobacter* türlerinin izole edildiği kaynaklar (Man 2011, Liu ve ark 2018, Costa ve Iraola 2019).

Mikroorganizma	**İzole edildiği kaynak**	**İnsan hastalıklarındaki klinik önemi***	**Hayvan hastalıklarındaki klinik önemi***
C. fetus subsp. *fetus*	Sığır, koyun, insan	Gastroenterit, bakteriyemi, selülit, nörolojik enfeksiyonlar (menenjit, meningoensefalit, subdural ampiyem, beyin apsesi), perinatal enfeksiyonlar (uterus enfeksiyonu, abortus, plasentit), vasküler enfeksiyonlar (endokardit, vaskülit, tromboflebit, perikardit)	Spontan düşük
C. fetus subsp. *veneralis*	Sığır, insan	Vajinozis	Kısırlık ve düşük
C. fetus subsp. *testidium*	Sürüngenler, insan, maymun	Bakteriyemi, subdural hematom, lösemi	Henüz bildirilmedi
C. upsaliensis	Kedi, köpek, insan	Gastroenterit, bakteriyemi, düşük, göğüs apsesi	Henüz bildirilmedi
C. lari	Kabuklu deniz ürünleri, insan	Gastroenterit, bakteriyemi	Henüz bildirilmedi
C. hyointestinalis subsp. *hyointestinalis*	Domuz, sığır, insan, geyik, ren geyiği, koyun, hemstır, köpek	Gastroenterit, bakteriyemi	Proliferatif ileit (domuz)
C. hyointestinalis subsp. *lawsonii*	Domuz, sığır, insan	Henüz bildirilmedi	Henüz bildirilmedi
C. sputorum	Sığır, koyun, insan, domuz, köpek	Gastroenterit, bakteriyemi, aksiller apse	Diyare (köpek), düşük (koyun)
C. concisus	Kedi, köpek, insan	Gastroenterit, Chron hastalığı, ülseratif kolit, Barett özofagus, artirit, beyin apsesi, periyodontal hastalık	Henüz bildirilmedi
C. mucosalis	Köpek, domuz, insan	Gastroenterit	Diyare (köpek)
C. helveticus	Köpek, kedi, insan	Henüz bildirilmedi	Diyare
C. curvus	Köpek, insan	Gastroenterit, alveolar apse, bronşiyal apse, karaciğer apse, septisemi, erken	Henüz bildirilmedi

		doğum, thoraks ampiyem, erken doğum	
C. rectus	Köpek, insan	Gastroenterit, periodontal hastalık, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, bakteriyemi, oral apse, vertebral apse, ölümcül thoraks ampiyem	Henüz bildirilmedi
C. showae	Köpek,insan	Crohn hastalığı, ülseratif kolit, intraorbital apse	Diyare
C. gracilis	Köpek, insan	Periyodontal hastalık (potansiyel patojen), Crohn hastalığı, ülseratif kolit, baş ve boyun enfeksiyonu, beyin apsesi, tobo-ovarian apse	Henüz bildirilmedi
C. hominis	İnsan	Septisemi, Crohn hastalığı, ülseratif kolit,	Henüz bildirilmedi
C. ureolyticus	Sığır, at, insan	Gastroenterit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, oral -perianal ve yumuşak doku apsesi, yumuşak doku veya kemik enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, ülser, artirit	Henüz bildirilmedi
C. jejuni subsp. jejuni	İnsan, Sığır, vahşi kuşlar,kümesve evcil hayvanlar.	İshal, sistemik hastalıklar, GBS, Reaktif artritis	İshal, abort
C. jejuni subsp. doylei	İnsan	İshal	Hastalık oluşturmaz
C. coli	domuz,kuşlar, kanatlı, kedi	İshal	Hastalık oluşturmaz

Campylobacter spp. arasında*Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* insanlarda en sıkakut gastroenterite nedenolan türlerdir. Salgınlar genellikle pastörizasyonu iyi yapılmamış sütlerden ve içme sularından kaynaklanmaktadır. Diğer gastroenteritlerin aksine *Campylobacter*'ler besinlerde çoğalmazlar (Forbes ve ark 2007).

Gıda ürünleri ile alınan *Campylobacter,* mide asit bariyerini geçerek bağırsaklara ulaşır distal ileum ve kolonu örten mukozada kolonize olur. Bağırsaklarda kolonize olan bakteriler toksin üreterek veya epitel hücrelere zarar

vererek direkt veya indirekt olarak konakta inflamatuvar yanıt oluşturur ve bağırsak emilimini bozarak hastalık meydana getirirler. Bundan başka jejunumun mukozal yüzeyinde çeşitli hasarlar oluştururlar. *C. jejuni*ve *C. coli* dışındaki diğer *Campylobacter* türlerinden en az 10'nun gastroenteritli hastalardan izole edildiği bilinmektedir. Bu patojenler'den en sık izole edilen *C. upsaliensis, C. ureolyticus* ve *C. concisus* türleridir (Lastovica ve Allos 2008, Bullman ve ark 2011, Collado ve ark 2013).

2013 yılında Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi uyarınca FoodNet tarafından hazırlanan raporda *Campylobacter* spp. insidans oranları ABD'de ikinci, 2005 yılında Avrupa'da rapor edilen sayılara göre ise Kanada ilk sırada yer almaktadır (Thomas 2005, Bartels ve ark 2014). *Campylobacter* türlerinin üçüncü dünya ülkelerinin çoğunda yaygın olduğu kanıtlanmıştır ve en yüksek enfeksiyon oranı özellikle 5 yaşın altındakı çocuklarda kaydedilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklar için insidans oranı 100.000 kişiden 40.000 ile 60.000 arası olduğu tahmin edilmektedir (Coker ve ark 2002). Science 2005 raporuna göre, Avrupada insanlarda *Campylobacteriosise*'e en çok neden olan bakteri *C. jejuni*'*dir*(Boelaert ve ark 2016).

Termofilik *Campylobacter* türlerinin adezyon, invazyon, motilite ve kemotaksis, intraselüler yaşayabilirlik gibi oldukça farklı virülans mekanizmalarına sahip olduğu, farklı virülans faktörlerinin kombinasyonuyla,patojenite mekanizmalarını geliştirdikleri bilinmektedir (Mansfield ve Abner 2000, Moore ve ark 2002). Çeşitli virülans faktörleri bakterinin hayatta kalmasına ve konakta hastalıkoluşturmasına sebep olur.

1.6.1. Motilite ve Kemotaksis

Campylobacter türlerinin konakçı sindirim sistemindeki kolonizasyonunda, başlıca virülans faktörlerinin kemotaksis ve motilite olduğu bilinmektedir. Nonkemotaktik *Campylobacter* mutantları hayvanlarda kolonize olamaz, flagellanın yapısı kolonizasyon yeteneğini ve hareketi etkiler, kolonizasyon için flagella zorunlu değil, flagellası olmayan *Campylobacter* türleri de kolonize olur, ancak flagellalı türlerin flagellasız türlere oranla daha yüksek düzeyde kolonize oldukları bildirilmiştir (Takata ve ark 1992, Wassenaar ve ark 1993, Mansfield ve Abner 2000).

Epitel hücrelere yapışmak için flagellanın hayati bir rolü olduğu bilinmektedir. *Campylobacter jejuni* epitel hücreleri bir adezin olarak flagellinin yardımıyla bağlar ve yenidoğan farelerin,tavşanların,hamsterlar'ın bağırsak sistemlerine kolonize olurlar. Flagellin için kodlanan genler *Campylobacter jejuni* suşlarından izole edilir (Grant ve ark 1993). Flegellanın flagellin A ve flagellin B komponentlerinden oluştuğu, asıl kolonizasyonun flagellin A komponenti tarafından gerçekleştirildiği ve bu proteini üreten türlerin daha motil olduğu bildirilmiştir (Wassenaar ve ark 1993). *FlaA* ve *rpoN* genlerinin, *C. jejuni*' nin flagellar biyosentez genleri olduğu ve bu genlerin *C. jejuni*'nin virülansi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Fernando ve ark 2007). *FlaA* gen tipleme çalışmaları çevreden izole edilen *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* suşlarının evrensel olarak belirlenmesi için yapılır (Gondo ve ark 2006).

Campylobacter türlerinin kolonizasyonunda, diğer önemli bir faktörün ise kemotaksis olduğu bildirilmiştir. *Campylobacter* kemotaksis araştırmalarında, safra kesesi ve bağırsak sisteminden salgılanan musin ve safra gibi kimyasallar üzerine çalışmalar yapılmıştır, musin tabakasının kompanenetleri olan L-Serin, L-Fruktoz, müsin ve safra sıvısının pozitif kemotaksis etkili oldukları safra asidinin ise negatif kemotaksis etkili olduğu bildirilmiştir (Hugdahl ve ark 1988, Moore ve ark 2005).Safra,musin ve L-fukoz üzerine *Campylobacter* kimyasalçekici eklenmesiyle, bağırsaklara ve hayvanların safra kesesine kolonize olma yeteneğini artırır (Grant ve ark 1993).

1.6.2. Adezyon

Enteropatojen bakterilerin enfeksiyon oluşturmasında, intestinal yüzeye tutunma ve kolonizasyon ilk basamaktagelmektedir.*Campylobacter* türlerinde flegella, dış membran proteini (Outer membrane protein-OMP) ve lipopolisakkaritlerin (LPS) adezinler olarak görev yapmaktadır(De Melo ve Pechere 1990, Flynn ve ark 1995, Moore ve ark 2005). McSweegan ve Walker'ın (McSWEEGAN ve Walker 1986), yaptıkları deneysel çalışma sonucunda; bağırsak epitel hücrelerine ve mukus tabakasına bağlanabilirliği önceden bilinen *Campylobacter* suşlarından, flagellalı olanların bağlanma kabiliyetinin yüksek olduğunu, flagellası kısaltılan suşların ise bağlanma yeteneğinde azalma olduğunu ve flagellası hareketsiz hale getirilen suşların epitel hücrelerine ve mukus tabakasına

bağlanamadığını tespit etmişler. Çalışmanın sonucunda flagella bir adezyon faktörü olarak bildirilmiştir (Weber 2000).

1.6.3. İnvazyon

Campylobacter'lerin önemli virülans faktörlerinden biri de bağırsak hücreleri ile ekileşimin sağlanmasıdır. Bağırsak mukozasına nüfuz etme, *Campylobacter* aracılı gastroenteritlerin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. 1984yılında Welkos, *Campylobacter* türlerinin civcivlerin bağırsak epitel hücrelerinin lamina propriya tabakasına invazyonu, elektron mikroskopla görüntülemiştir (Welkos 1984).İnvazyonun, hücrelerin yıkımına, buna bağlı olarak diyare ve bazı sindirim sistemi sorunları sebep olduğu bildirilmiştir (Ketley 1997). İnsan da ise *Campylobacter*, ilk olarak lipopolisakkaritler yardımıyla bağırsak epitel hücre zarına yapışır sonra ise hücre içine yerleşir *C. jejuni* translokasyonunun sonucu olarak bağırsak mukozal dokularına ulaşır ve doku hasarına, inflamasyona ve dolayısıyla gastroenterite neden olur. *Campylobacter'*ler epitel hücrelere kamçılar, proteinler ve lipopolisakkarit gibi virülans faktörleri aracılığı ile yapışır (Fauchere ve ark 1986). Sistemik enfeksiyonlarda *Campylobacter'*lerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritler parçalandığında sepsis ve şok oluşmaktadır (York ve ark 2007).

Yapılan çalışmalar sonucunda *Campylobacter* türlerinde sentezlenen *Cia* proteinlerinin, konakçı ökaryotik hücrelerdeki safra tuzları ve bazı komponentlere karşı invazyon antijeni işlevi yaptığı ve bu proteinleri kodlayan genlerin çevresel faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir (York ve ark 2007).

1.6.4. Hücre Duvarı

Campylobacter hücreduvarı;dışta bir lipoprotein tabakası, ortada lipopolisakkarit tabakası, içte mukopeptid tabakası olmak üzere üçkatmandan oluşmaktadır. Enzimatik uygulama sonrasında, murein'in muramik asit, glukozamin, alanin, glutamik asit ve diaminopimelik asitten oluştuğu ortaya çıkmıştır. Lipopolisakkarit, dış membrana bağlı Lipid A kısmı ve lipopolisakkarit molekülünün endotoksik parçası olmakla 3 ayrı bölgeden oluşmaktadır. *Campylobacter*'in lipopolisakkarit molekülleri adezyonda yer alır, antijenik çeşitlilikte bir rol oynar ve LPS antijenik kompozisyonunu kaydırma yeteneğine sahiptirler. Prokaryotlarda sık görülmeyen sialik asit, merkez oligosakkaritinde mevcuttur.Bu sialik asit kalıntıları,

D-galaktosidaza bağlandığında insan gangliozidleri gibi görünürler. Bu moleküler benzerlik, miller-fisher sendromu ve Guillain Barre sendromu gibi nöropatolojik otoimmun hastalıklarla ilişkilendirilir ve insanlarda ölümle sonuçlanır (Fry ve ark 2000).

1.6.5. Toksin

Campylobacter'lerin önemli virülans faktörlerinden biri de toksin üretimidir.Bu virülans faktörü bakterinin hayatta kalmasını ve immun sistemden korunmasını sağlar. *Campylobacter*'de adenozin monofosfat (cAMP) seviyesini yükselten ve hedef hücre reseptörlerine bağlanma yeteneğine sahip protein yapıda enterotoksin ve altı sitotoksin bulunmaktadır. Enterotoksinler enzimatik reaksiyona sahip A alt ünitesi ve reseptöre bağlanabilme özelliği olan B alt ünitesine sahiptirler (Wassenaar ve Newell 2000).

Enterotoksin, kolera anti-toksini ile inaktif olması ve bu toksine benzemesi nedeniyle *C. jejuni* toksini (CJT) olarak adlandırılmakta ve *C. jejuni*'nin ürettiği cholera-like toksin (CLT) olarak isimlendirilen enterotoksinin, genetik olarak kolera toksini ile ilişkisinin olmadığı fakat kolera toksinine benzer şekilde sulu ishale sebep olduğu bildirilmiştir (Wassenaar 1997, Nachamkin 1999).

C. jejuni ile konakçı bağırsak epitel hücreleri arasındaki dizgelerin dört aşamada oluştuğu, ilk aşamada etkenin hareketliliği sayesinde mukus tabakasını geçerek konakçı hücresine tutunduğu, ikinci aşamada hücre içinde çoğaldığı, üçüncü aşamada bakterinin salgıladığı DNase özelliğine sahip sitoletal distending toksinin (CDT) konakçı hücrelerin gelişimini engellediği, son aşamada ise hücreler arası bağlantı sağlayarak diğer hücrelerde de invazyona neden olduğu bildirilmiştir (Crushell ve ark 2004). *Campylobacter*'in virülans faktörler arasında *CDT* toksini önemli yer almaktadır (Bhavsar ve ark 2004). Protein benzeri bu toksin *cdtA, cdtB* ve *cdtC* adlı üç gen tarafından kodlanmaktadır.*cdtB*aktif toksin komponentinin kodlanmasında rol oynarken *cdtA* ve *cdtC* konağa bağlanma ve internalizasyondan sorumlu proteinleri kodlar. *CDT* toksini konak hücrenin mitoz bölünmesini engeller, hayat siklusunu durdurur ve hücre ölümüne yol açar. Flagellin proteinleri ve *Campylobacter*adezyon proteini olarak tanımlanan *cadF* kolonizasyonda birlikte görev yapmaktadır ve önemli bir virülans faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bir diğer yapı *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*'nin, demir taşıyıcı

enterochelin için protein taşıma sistemi oluşumundan sorumlu lipoproteindir ve *ceuE* geni tarafından kodlanmaktadır (Bang ve ark 2003).

1.7. Rezervuarve Bulaş

Campylobacter türleri dünya genelinde insanlarda yaygın ishal nedenidir ve pek çok hayvan bu bakterinin rezervuarıdır (Fitzgerald ve Nachamkin 2015, Murray ve ark 2020). *Campylobacter*'ler başta kümes hayvanları olmak üzere, sığır, koyun, keçi ve domuz gibi hayvanların bağırsaklarında kommensal olarak bulunurlar.

Toplumların beslenme alışkanlıkları, riskli bölgelere yapılan seyahatler, kontamine gıda ve su tüketimi veya dışkı materyali ile enfekte olmuş hayvanlarla doğrudan temasla *Campylobacter* türleri bulaşabilir (Fitzgerald ve Nachamkin 2015). Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* enfeksiyonlarının yarısından çoğuna kontamine kümes hayvanları neden olmaktadırlar. Bağırsaklarında *Campylobacter* bulunan hayvanların etlerinin kesim işlemi sırasında bağırsak içerikleri ile enfekte olması ve kontamine etlerin iyi pişirilmeden tüketilmesi sonucunda insana bulaşırlar ve insanda besin kaynaklı enfeksiyonlara sebep olurlar (Allos ve Blaser 2010, Murray ve ark 2015).

Campylobacter jejuni ve *Campylobacter coli* dışındaki *Campylobacter* türlerinin de et ürünleri, su, süt ve süt ürünleri gibi gıda ve içeceklerden izole edildiği ve çevrenin potansiyel bir rezervuar kaynağı olduğu bildirilmektedir (Man 2011). *C. upsaliensis* enfeksiyonları primer olarak sağlıklı taşıyıcı ya da diyaresi olan ev köpekleri ile temas sonrasında insana bulaşmaktadır (Murray ve ark 2020). Ağız florasında kommensal olarak bulunabilen *C. concisus, C. rectus, C. curvus, C gracilis* ve *C. showae* türlerinin rezervuarı genellikle insan, nadiren köpek veya kedidir (Liu ve ark 2018, Costa ve Iraola 2019).

İnsandan insana bulaş nadiren fekal oral yolla olmaktadır. İnsanlarda minimal infeksiyon dozunun (MID), Termofilik *Campylobacter* suşlarının virülansına veya bireysel duyarlılıklara bağlı olarak <500 bakteri arasında değişiklik gösterdiyi bildirilmiştir (Snelling ve ark 2005, Foley ve Nayak 2012) (Laughlin 2019). Mide asidini nötralize eden süt gibi besin maddeleri ve mide ilaçları bakterinin enfeksiyöz dozunu düşürmektedir (Murray ve ark 2020).

İmmünyetmezliğin de *Campylobacter* enfeksiyonları açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Homoseksüel erkeklerde diğer atipik *Campylobacter*'lerin neden olduğu enfeksiyon riskinin artttığı, HIV pozitif hastalarda riskin çok yüksek olduğu belirtilmiştir (Fitzgerald ve Nachamkin 2015, Murray ve ark 2020).

1.8. Klinik Bulgular

*Campylobacte*r türlerinin insanda gastrointestinal ve bazı gastrointestinal sistem dışı enfeksiyonların etkeni olduğu bilinmektedir. *Campylobacter* enfeksiyonu insanda karınağrısı, baş ağrısı,ateş,iltihap, kusma ve ishalle seyreden akut gastroenteritle kendini gösterir. Genellikle kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlardır ve tıbbi tedaviye gerek kalmadan sıvı elektrolit dengesinin korunması ile hasta iyileşmektedir. Ancak hastanın altta yatan başka bir hastalığının olması ve immünyetmezlik gibi bazı durumlarda antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir (Manuel 2012)(Foley ve Nayak 2012).

Campylobacter enfeksiyonuna bütün yaş gruplarında rastlanabilmektedir. Ancak 5 yaşın altındaki çocukları daha çok etkilemektedir. Enfeksiyon süresi alınan mikroorganizmanın sayı ile ilişkilidir. Akut diyareden önce olan inkübasyon periyodu 2-4 gün arasındadır (Fitzgerald ve Nachamkin 2015, Murray ve ark 2020). Enfeksiyon 1-7 gün içerisinde sonlanmakla birlikte iki haftadan bir aya kadar uzayan iyileşme sürecinde bakteri atılımı devam edebilmektedir (Vandenberg ve ark 2005). Hastalık bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ciddi seyretmekte ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Allos ve Blaser 2010).

Campylobacter türleri gastrointestinal sistemde enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) özofageal hastalıklar, periodontal hastalıklar gibi farklı enfeksiyonlarada neden olmaktadırlar. IBD olgularının büyük bir kısmından *C. jejuni* sorumlu tutulmakta ve bu hastalığın gelişiminde risk faktörü oluşturmaktadır. Özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda *Campylobacter* türlerinin, septik artrit, menenjit ve endokardit gibi bağırsak dışı enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir (Murray ve ark 2015). v*Campylobacter* türleri böbrek yetmezliği olan veya diyaliz uygulanan hastalarda peritonite neden olmaktadırlar. Hamilelerde son trimesterde annenin bu bakteri ile enfekte olması bebekte neonatal sepsis veya ölümle sonuçlana bilmektedir. Yapılan çalışmalarda Guillain-Barre sendromu ve periferal sinirlerin akut demiyelinizasyon gibi hastalıklar *C. jejuni* enfeksiyonu

sonrası oluşan kompilikasyonlar olarak görülmüştür ve Guillain-Barre sendromlu hastaların %20-40'nın nörolojik semptomlar görülmeden 1-3 hafta öncesine kadar *Campylobacter* enfeksiyonu geçirdiği bildirilmiştir (Forbes ve ark 2007, Murray ve ark 2015).

1.9. *Campylobacter* Türlerinin İzolasyonu ve Tanısı

Campylobacter enfeksiyonlarının tanısı genellikle dışkı, kan veya rektal sürüntü örneklerinden bakterinin izolasyonu ile yapılmaktadır. Üreyebilmeleri için özel koşullara ihtiyaç duyan nazlı bir bakteri olması sebebi ile izolasyonunda zorluklar yaşanabilmektedir. Bakteri izole edildiğinde, üreme özellikleri, mikroskobik görüntüsü ve birkaç biyokimyasal özelliği ile cins düzeyinde tanısı kolaylıkla yapılabilmektedir. Fakat *Campylobacter* cinsinin gelişmekte olan bir taksonomiye ve kompleks biyokimyasal yapıya sahip olması tür düzeyinde tanısını zorlaştırmaktadır. Bu sorunlar, *Campylobacterin*tür düzeyinde tanımlanmasında fenotipik ve moleküler genotipik yöntemlerin geliştirilmesine ve yaygınlaşmasına yol açmıştır (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

1.9.1. Örneklerin Saklanması

Campylobacter'lerin tanısı için akut dönemdeki ishalli hastaların 2 saati aşmayan taze dışkı örneği tercih edilmektedir. Örnek antibiyotik tedavisine başlanmadan önce alınmalı ve 2 saat içinde kültürü yapılmalıdır.Eğer örnekler 2 saat içinde işleme alınmayacaksa modifiye Cary-blair transport besiyerinde +4 ºC'de 4 saat bekletilebilir (Bilgehan 2009, Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

1.9.2. Örneklerin Mikroskopik incelenmesi

Örneklerin doğrudan mikroskobik incelenmesi yapılabilir, ancak Mikrobiyoloji laboratuvarında dışkı örneklerinin gram boyaması nadiren uygulanmaktadır. *Campylobacter* enteritinin tanısında gram boyama yöntemi hızlı tanı açısından fayda sağlamaktadır. *Campylobacter*'lerin gram boyamasındasafranin ve sulu fuksin kıyasla zıt boya olarak karbol fuksin bakterileri daha iyi boyamaktadır. Bu nedenle zıt boya olarak karbol fuksin kullanılmalıdır. *Campylobacter*'lerin tipik morfolojilerinden dolayı alınan örneklerin gram boyalı incelemesinde bakteri saptanması %66-94 arası sensitivite, %95'den fazla sipesifiteye sahiptir (Dylan 2016). Işık mikroskobunda kanadını açmış martı kanadı şeklinde tipik görüntüsü

Campylobacter'lerin tanısı için önemlidir. *Campylobacter*'lerin tribuşon benzeri karakteristik hareketlerini görebilmek için karanlık alan mikroskobu veya faz kontrast mikroskobuda kullanılmaktadır (Wang ve Murdoch 2004, Fitzgerald ve Nachamkin 2015)(Dylan 2016). Karanlık alan mikroskobisinde bakterilerin hareketini görebilmek için örneğin taze dışkıdan hemen hazırlanıp mikroskopta incelenmesi gerekmektedir.

1.9.3.Kültür

Termofilik *Campylobacter* türleri olan *C. jejuni,C.coli* ve *C. upsaliensis* diğer bakterilerden farklı olarak mikroaerofilik atmosfere (%5 O_2, %10 CO_2 ve %85 N_2) ve 42°Cinkübasyon sıcaklığına gereksinim duymaktadır. Bu nedenle uzun yıllar tanımlanamamışlardır (Dylan 2016)(Murray ve ark 2015). *Campylobacter*'lerin üretilebilmesi için selektif besiyerlerine ekiminin yapılması ve mikroaerofilik ortam oluşturması için gaz üreten ticari kitler ile birlikte jar içerisinde inkübe edilmesi gerekmektedir. *Campylobacter* izolasyonunda kullanılan kansız besiyerleri arasında kömürlü-sefoperazon-deoksikolat agar (CCDA) ve kömürlü selektif besiyeri (CSM) bulunmaktadır.Kan içeren besiyerleri arasında sefoperazon, vankomisin, amfoterisin B içeren %5 koyun kanlı brusella agar (Campy-CVA), Skirrow ve Butzler besiyerleri kullanılmaktadır. Besiyerine antibiyotik ilavesi, normal floranın baskılanmasını sağlar. Ancak selektif besiyerlerine eklenen antibiyotikler, duyarlı bazı *Campylobacter* türlerinin üremesini inhibe etmektedir.Sefalotine duyarlı *C. fetus* ssp. fetus, *C. jejuni* ssp. doylei, *C. upsaliensis* ve *C. consisus* sefalosporin grubu antibiyotiklerin bulunduğu besiyerlerinde üreyemez (Dylan 2016) (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

42 °C inkübasyon sıcaklığının kullanılmasının nedeni termofilik özellikteki *C. jejunı ve C. coli*'nin bu sıcaklıkta optimum üreme göstermesi başka bir nedeni ise fekal mikroorganizmaların üremesinin engellenip, *C. jejuni* ve *C. coli*'nin üremesinin desteklenerek seçici ortam sağlanmasıdır.*C. upsaliensis* 42 °C'de üreyebilmesine rağmen selektif besiyeri kullanıldığında izole edilememektedir. *C. fetus* isebu sıcaklıkta değişken özellik gösterdiğinden üremeyebilir (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).Termofilik olmayan *Campylobacter* türleri genellikle 37°C'de ürerler (Engberg 2006, Allos ve Blaser 2010).

1.9.4. Direkt Antijen Saptanması

*Campylobacter*enfeksiyonlarının tanısı için enzim immunoassay (EIA) testleri kullanılarak taze dışkı örneğinde *Campylobacter* antijeni saptanabilir.Bu amaçla kullanılan farklı ticari kitler (The Premier CAMPY [Meridian Biosciences], the ImmunoCard STAT!CAMPY [Meridian Biosciences], the ProSpecT *Campylobacter* Microplate Assay [Remel]) mevcuttur. Dışkıda direkt antijen aranması kültüre kıyasla daha pahalı olsa bile, 2 saat gibi kısa süre içerisinde sonuç vermesi, %89-96 sensitivite ve %99 spesifiteye sahip olması gibi avantajları bulunmaktadır.*C. jejuni* ve *C. coli*'ye yönelik olarak geliştirilmiş bu kitlerin her biri *Campylobacter* yüzey antijenlerini baz almakta lakin iki türün birbirinden ayrımını sağlayamamaktadır ve *C. upsaliensis* türü ile çapraz reaksiyon verdikleri için sıklıkla kullanılmamaktadır (Fitzgerald ve Nachamkin 2015)(Dylan 2016)

1.9.5. Serolojik Tanı Yöntemleri

Campylobacter'lerin serumdaki IgA ve IgM seviyesi semptomlarla beraber artmakta ve birkaç hafta boyunca serumda saptanabilmektedir. Serum pozitifliğini saptamak için immunblotting, kompleman fiksasyon, Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay (ELISA) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Daha çok hücre yüzeyinde bulunan P18 ve P39 proteinlerine karşı gelişen antikor cevabı ELISA yöntemi ile araştırılmış ve duyarlılığı %91,9, özgüllüğü ise %99 olarak tespit edilmiştir (Schmidt-Ott ve ark 2005). Yapılan başka bir çalışmada ise akut enfeksiyonlarda artan IgM ve IgA seviyeleri araştırılmış ve bu yöntemin duyarlılığı %82, özgüllüğü %93 olarak saptanmıştır. Hasta serumunun pozitiflik kriterlerinin tam anlamıyla standarize edilmemesinden dolayı rutin çalışmalardan ziyade epidemiyolojik çalışmalarda kullanılması önerilmektedir (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

1.9.6. Moleküler Yöntemler

Campylobacter türlerinin tanısında kültür altın standart olsa da çoğunun konvansiyonel ve biyokimyasal yöntemlerle tür düzeyinde tanımlanmasının zordur.Ayrıca konvansiyonel yöntemlerde kullanılan testlerin her zaman güvenilir sonuçlar vermemesinden dolayı *Campylobacter* identifikasyonunda en doğru sonuç moleküler yöntemlerdenelde edilmektedir (Fitzgerald ve Nachamkin 2015). *Campylobacter* türlerinin moleküler olarak saptanmasının kısa süreli,tekrarlanabilir olması, uygulanmasının kolay, suşların tür düzeyinde tanımlanabilmesi ve nadir

görülen suşlarında tespit edilmesi gibi avantajları vardır.Bu nedenle cins ve tür düzeyinde tanıya götüren PZR, DNA-DNA hibridizasyonu, DNA profillemesi ve Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) analizi, multipleks-PCR gibi birçok moleküler yöntem geliştirilmiştir.Ancak, bu yöntemler genellikle iş gücü ve maliyetlerinin yüksek olması sebebiyle çoğu laboratuvarda kullanılamamktadır (Vandenberg ve ark 2005, O'Leary ve ark 2009).

PZR analizlerinde tür düzeyinde *gyrA, glyA, ceuE, asp, lpxA* ve genleri gibi farklı türlerin tanımlanması amacıyla birçok farklı gen hedefinin kullanıldığı protokoller mevcuttur. *C. jejuni* ve *C. coli*diğer biyokimyasal özellikler bakımından bir birine benzediğinden hippurikaz geninin (*hipO*) belirleneceği moleküler testlerin çalışılması önerilmektedir (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).Son yıllarda *Campylobacter* türleri ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara yön veren pulsied field jel elektroforezi (PFGE), multi-lokus gen sekansı tekniği (MLST), AFLP gibi yüksek düzeyde ayırt edici farklı tiplendirme yöntemleri geliştirilmiştir (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

MALDI-TOF yöntemi de protein analizine dayalı yaygın ve nadir görülen *Campylobacter* türlerini tanımlamada kullanılan ve son yıllarda önem kazanmakta olan bir yöntemdir. *Campylobacter* türlerinde MALDI-TOF tanımlamasının duyarlılığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır.

1.10. Antimikrobiyal Duyarlılık ve Tedavi

Campylobacter'ler doğal olarak makrolidler, florokinolonlar, aminoglikozidler, kloramfenikol, nitrofurantoin ve tetrasiklin gibi geniş bir antibiyotik grubuna duyarlı olsalar da hepsi trimetoprime dirençlidirler. *C. fetus* da dahil olmakla bazı *Campylobacter* türleri beta-laktam antibiyotiklere duyarlıdırlar. Ancak *C. jejuni, C. coli* ve *C. lari* sefalosporinler, penisilinler de dahil olmak üzere çoğu beta-laktam antibiyotike dirençlidirler.

C. jejuni ve *C. coli* türleri florokinolonlara hızla artan şekilde direnç geliştirmişlerdir bu nedenle bu antibiyotiklerin gastroenterit tedavisinde kullanımları sınırlanmıştır. Eritromisine direncin ise daha yavaş ilerlediği bilinmektedir.

Campylobacter'lerin neden olduğu gastroenterit enfeksiyonları kendi kendini sınırlayan, genellikle antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulmayan enfeksiyonlardır.

Ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda ve yüksek risk altındaki yenidoğanlarda tedaviye erken başlanması hastalığın süresini ve şiddetini azaltmada etkili olmaktadır. Makrolid veya florokinolonlar *Campylobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir. Son yıllarda florokinolon ve makrolidlere dirençli *Campylobacter* suşlarının sayısında artış olduğu ve hayvancılıkta kinolon kullanımının hızla artan direnç gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (Vandenberg ve ark 2005, Kaakoush ve ark 2015).

1.11.Korunma

Campylobacter enfeksiyonundan korunmak için aşı bulunmamaktadır. Enfeksiyon genellikle kontamine gıda ve süt ürünlerinden bulaşmaktadır. Gıdaların hazırlanırken hijyen kurallarına uyulması ve besinlerin, özellikle kümes hayvanların etinin iyi pişirildikten sonra tüketilmesine dikkat edilmelidir. Süt ürünleri pastörize edilmeli su kaynakları ise klorlanmalıdır (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

Campylobacter türlerinin neden olduğu enfeksiyonlardan korunmak için besinlerin çiftlikten sofralara gelene kadar tüm aşamalarda gerekli önlemler sağlanmalıdır. Çapraz kontaminasyonu önlemek için ise kasap, mezbahane gibi yerlerin personellerine gerekli bilgilendirme ve eğitim verilmeli, gerekli temizlik kurallarına dikkat etmeleri gerekmektedir. Çiftlik hayvanlarının yaşam alanlarındaki temizlik, nem oranı, havalandırma gibi özllikler veteriner hekimlerin kontrolünde yapılmalı ve takip edilmeli (Caeiro ve ark 1999).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Örneklerin Toplanması

2018-2019 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına akut ishal şikayeti ile başvuran 850 hastadan sulu, kanlı, mukuslu ve lökositli örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya aynı hastanın ikinci örneği dahil edilmemiştir.

2.2. Örneklerin İncelenmesi ve Ekimi

Dışkı örnekleri kapalı ve sızdırmaz bir kapta laboratuvara kabul edildi ve alınan örnekler 30 dakika içinde işleme alındı.

Gelen dışkı örneklerine makroskobik ve mikroskobik olarak değerendirildi. Makroskobik değerlendirmede dışkının rengi, kan ve mukus varlığı, kıvamı incelenirken mikroskobik değerlendirmede ise serum fizyolojik ve lügol ile hazırlanan nativ preparatın mikroskobisinde eritrosit ve lökosit varlığı incelenip raporlandı.

Gelen tüm örnekler mikroskobik incelemeden sonra Modifiye karkoal sefoperazon deoksikolat agara (mCCDA) (CM739; Oxoid, İngiltere) tek koloni düşecek şekilde ekildi.mCCDA agar 42 ^{0}C'de 48-72 saat inkübasyona bırakıldı (Fitzgerald ve Nachamkin 2015).

İnkübasyon sonrası mCCDA besiyerinde düzgün kenarlı, parlak, grimsi renkte *Campylobacter*'e benzeyen şüpheli kolonilere oksidaz testi uygulanmış ve kolonilerden Gram boyama hazırlanmıştır. Mikroskobik inceleme zamanı Gram negatif, karakteristik martı kanadı şeklinde, S biçiminde veya kıvrık morfolojide tespit edilen, oksidaz pozitif suşlar *Campylobacter* cinsi olarak değerlendirilmiş, izole edilen suşları identifikasyon yöntemleri yapılana kadar boncukta -80 C'de dondurularak saklanmıştır.

Kontrol için, *C. jejuni* ATTC 33560 suşu kullanılmıştır.

2.3. İzolasyon ve İdentifikasyon İçin Kullanılan Besiyeri ve Ayıraçlar

2.3.1.Besiyeri

Modifiye karkoal sefoperazon deoksikolat agar (mCCDA) (CM739; Oxoid, İngiltere)

Nutriyent Buyyonu No:2	25 g
Bakteriyolojik karkoal:	4 g
Kazein hidrolizat:	3 g
Sodyum deoksikolat:	1 g
Demir sülfat:	0,25 g
Sodyum pirüvat:	0,25 g
Agar:	12 g

Toz halinde hazır gelen besiyerinden 45,5 g tartılmış ve 1 litre distile su içerisinde çözdürülerek pH değeri 7,4±0,2'ye ayarlanmıştır. 121°C'de 1 atm basınç altında 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra besiyeri oda ısısında 50 °C'ye kadar soğutulmaya bırakılmıştır.

2.3.2. Ayıraçlar

Oksidaz Testi

%1'lik solüsyon için 50 g tetrametil-p-phenylenediamine 10 ml distile suda çözdürülmüş. Kullanıncaya kadar koyu renkli steril cam şişe içerisinde oda ısısında muhafaza edilmiştir. Test aşamasında filtre kağıtları temiz lam üzerine alındı ve üzerine iki damla oksidaz ayracı damlatıldı. Öze ile kuşkulu koloniden alınan örnek filtre kağıdında oksidaz ayracının bulunduğu kısma sürüldü ve 10-30 saniye içerisinde mavi-mor renk görülmesi pozitif olarak değerlendirildi,30-60 saniye içerisindeki renk değişimi zayıf pozitif, 60 saniye içerisinde renk değişimi gözlenmemiş ise negatif olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan 2009)(Dylan 2016).

Kontrol için, *C. jejuni* ATTC 33560 suşu kullanıldı.

Katalaz Testi

%3'lük hidrojen peroksit konsantrasyonu1/10 oranında distile su ile sulandırılarak hazırlandı. Steril cam şişe içerisinde oda ısısında muhafaza edilmiştir. Test aşamasında lam üzerine iki damla hidrojen peroksit damlatıldı ve şüpheli koloni öze ile alınarak karıştırıldı bu zaman hava kabarcığı oluşumu pozitif olarak,bir veya

iki kabarcık gözlenmiş ise zayıf reaksiyon olarakdeğerlendirildi. Hava kabarcığı oluşmayan veya 20 saniyeden sonra oluşan örnekler ise negatif reaksiyonolarak değerlendirildi (Bilgehan 2009)(Dylan 2016).

Kontrol için, *C. jejuni* ATTC 33560 suşu kullanıldı.

Hippurat hidrolizi testi

Bu yöntem bakteride bulunan hippurikaz enziminin sodyum hipuratı parçalayarak benzeoik asit ve glisine dönüştürmesi ve ninhidrin ayracının eklenmesi ile benzoik asitte oluşan renk değişiminin gözlemlenmesine dayananmaktadır.

%10'luk Sodyum Hippurat solüsyonu 10 g sodyum hippurat 100 ml distile su içinde çözülmüş ve steril kapaklı tüplere 0.4 ml dağıtılmıştır. Devamında steril eküvyon çubuğu yardımı ile bakteri hippurat besiyeri içerisine süspanse edilmiştir. Homojen dağılım olması için 1 dakika karıştırılmıştır ve tüpler 37 °C'de 2 saat bekletilmiştir. İnkübasyon sonrasında her tüpe 0,2 ml ninhidrin ilave edildi ve 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra tüplerde lacivert renkoluşumu pozitif reaksiyon, mor renk oluşumu zayıf pozitif reaksiyon, renk değişmemesi ise negatif reaksiyon olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan 2009)(Dylan 2016).

Kontrol için, *C. jejuni* ATTC 33560 suşu kullanıldı.

Ninhidrin Ayıracı

Ninhidrin	3,5 g
Aseton	50 ml
Bütanol	50 ml

Aseton ve bütanol karıştırılıp üzerine ninhidrin ilave edilmiştir. Oda ısısında koyu ve karanlık ortamdaen fazla altı ay saklanmıştır.

İndoksil asetat hidrolizi

Bu test bakterilerin asetat esteraz aktivitesini hızlı şekilde saptamak için kullanılmaktadır. Test serbest indoksil grubun oksijen ile reaksiyonu sonucu oluşan renk değişimine dayanmaktadır.

Taze koloniden özeyardımı ile alınmış örnek indoksil asetat ile nemlendirilmiş filtre kağıdına sürülmüş ve üzerine bir damla serum fizyolojik ilave edilmiştir. 5-10 dk içerisinde gelişen koyu mavi renk pozitif, soluk mavi renk zayıf pozitif, renk değişimi gözlenmemiş ise negatif reaksiyon olarak değerlendirilmiştir (Dylan 2016).

2.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemiyle identifikasyon

DNA izolasyonu

DNA izolasyonu taze üretilmiş kolonilerden ticari DNA mini kit protokolüne göre yapıldı.

Protokol;

1. 25mg'dan az olmayan örneği 1,5 ml'lik santrifüj tüpüne yerleştirin. 180 ml Buffer ATL ve 20 ml Proteinase K karıştırın ve 56^0C'de (1-3 saat) inkübe edin.
2. 200 ml Buffer AL ilave edin v 15 saniye karıştırın.
3. 70 $^{\circ}$C'de 10 dakika inkübe edin, daha sonra biraz santrifüj edin.
4. 200 ml etanol ilave edin ve 15 saniye vorteksleyin.
5. Alınan karışımı pipet yardımı ile mini spin column'a damlatın (2 ml'lik toplama tüpünde) 6000x g (8000rpm) 1 dakika santrifüj edin.
6. Sonra yeniden mini spin column 2 ml'lik toplama tüpüne yerleştirin ve üzerine 500 ml Buffer AW1 karışımı ekleyin 6000x g (8000rpm) 1 dakika santrifüj edin.
7. Mini spin column toplama tüpüne yerleştirin ve üzerine 500 ml Buffer AW2 karışımı ekleyin. 20000x g (14000 rpm) 3 dakika santrifüj edin
8. 2 ml toplama tüpüne mini spin column yerleştirin,son ayarda 1 dakika santrifüj edin. Bu işlem AW2'den kalan kontaminasyonu azaltır.
9. 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içerisine mini spin column yerleştirin ve üzerine 200 ml Buffer AE veya distille edilmiş su ekleyin. Oda ısısında 1 dakika inkübe edin sonra DNA'nı çıkarmak için 1 dakika santrifüj edin.

Primerler

Çalışmada kullanılan liyofilize haldeki primerlere, üretici firma tarafından önerilen miktarda (90 µM su- 10 µM primer) steril distile su eklenerek 100 µM'lık stok çözeltiler elde edilmiştir. PCR deneylerinde kullanılan primerler **Tablo 3.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 3: *Campylobacter* izolatlarının virülans faktörlerinin saptanması için kullanılan primerler.

Gen	Primer Dizisi	Amplikon büyüklüğü (bp)	Kaynak
C412F C1228R	GGATGACACTTTTCGGAGC CATTGTAGCACGTGTGTC	816	(Linton ve ark 1996)
HipO1 HipO2	AGCTAGCTTCGCATAATAACTTG GAAGAGGGTTTGGGTGGT	735	(Al Amri ve ark 2007)
CC1 CC2	GGTATGATTTCTACAAAGCGAG ATAAAAAGACTATCGTCGCGT	500	(Al Amri ve ark 2007)
cadF	F-TTGAAGGTAATTTAGATATG R-CTAATACCTAAAGTTGAAAC	400	(Chansiripornchai ve Sasipreeyajan 2009)
ciaB	F-TGCGAGATTTTTCGAGAATG R-TGCCCGCCTTAGAACTTACA	527	(Chansiripornchai ve Sasipreeyajan 2009)
dnaJ	F-ATTGATTTTGCTGCGGGTAG R-ATCCGCAAAAGCTTCAAAAA	177	(Chansiripornchai ve Sasipreeyajan 2009)
pldA	F-AAGAGTGAGGCGAAATTCCA R-GCAAGATGGCAGGATTATCA	385	(Chansiripornchai ve Sasipreeyajan 2009)
cdtA	F-CCTTGTGATGCAAGCAATC R-ACACTCCATTTGCTTTCTG	370	(Rizal ve ark 2010)
cdtB	F-GTTAAAATCCCCTGCTATCAACCA R- GTTGGCACTTGGAATTTGCAAGGC	495	(Rizal ve ark 2010)
cdtC	F-CGATGAGTTAAAACAAAAAGATA R-TTGGCATTATAGAAAATACAGTT	182	(Rizal ve ark 2010)

Cins düzeyinde spesifik PZR

Campylobacter cinsi izolatların moleküler olarak identifikasyonunda 16S rRNA genine spesifik 816 bp uzunluğundaki C412F ve C1228R primer çifti kullanılmıştır. *C.jejuni'nin* hippurase genine spesifik olan 735 bp uzunluğundaki HipO1 ve HipO2 primer çifti kullanılmış. *C. coli*'nin ise asperkinase genine özel 500 bp uzunluğundaki CC1 ve CC2 primerleri kullanılmıştır. PZR reaksiyonu için hazırlanmış karışım toplamda 20µl olacak şekilde ayarlanmış ve pipet yardımıyla 0,2 ml'lik PZR tüplerine dağıtılmıştır. 20µl'lik karışımın içerisindekiler **Tablo**

3.2.'deverilmiştir. Çalışmada optimize edilen PZR programı ise **Tablo 3.4.** 'de gösterilmiştir.

Tablo 4:C412F-C1228R, Hip O1-Hip O2, CC1-CC2 genleriiçin PZR miks içeriği.

PZR Bileşenleri	Miktar (µl)
PZR 2X Master	10
Primer F	1
Primer R	1
DNA	4
H_2O	4
TOPLAM	20

Tablo 5: C412F-C1228R, Hip O1-Hip O2, CC1-CC2 genleriiçin PZR ısıl döngü ve süre diyagramı

Gen	İlk denatürasyon	Denatürasyon	35 döngü Yapışma	Uzama	Son uzama
C412F C1228R	95° C'de 5 dk	95° C'de 30sn	53° C'de 30 sn	72° C'de 30sn	72° C'de 10 dk
Hip O1 Hip O2	95° C'de 5 dk	95° C'de 45 sn	51° C'de 45 sn	72° C'de 45 sn	72° C'de 7 dk
CC1 CC2	95° C'de 5 dk	95° C'de 30sn	53° C'de 30 sn	72° C'de 30sn	72° C'de 7 dk

Tablo 3.4. Bu karışım toplam 25 µl olacak şekilde ayarlanmış ve 0,2 ml'lik PZR tüplerine dağıtılmıştır. Çalışmada optimize edilen PZR programı **Tablo 3.5.** 'de gösterilmiştir.

PZR uygulamaları için Labcycler Gradient- SensoQuest GmbH cihazı kullanılmıştır.PZR ürünleri elektroforez işlemine kadar +4° C'de saklanmıştır.

Tablo 6: *cadF, ciaB, dnaJ, pldA, cdtA, cdtB* ve *cdtC* genleri için PZR ısıl döngü ve süre diyagramı

PZR Bileşenleri	Miktar (µl)
PZR 2X Master	12,5
Primer F	1,5
Primer R	1,5
DNA	5
H_2O	4,5
TOPLAM	25

Tablo 7: *cadF, ciaB, dnaJ, pldA, cdtA, cdtB* ve *cdtC*geni için PZR ısıl döngü ve süre diyagramı

			45 döngü		
Primer	İlk denatürasyon	Denatürasyon	Yapışma	Uzama	Son uzama
CadF	95° C'de 3dk	94° C'de 30 sn	43° C'de 30 sn	72° C'de 1 dk	72° C'de 5 dk
ciaB	95° C'de 3dk	94° C'de 30 sn	54° C'de 30 sn	72° C'de 1 dk	72° C'de 5 dk
dnaJ	95° C'de 3dk	94° C'de 30 sn	50° C'de 30 sn	72° C'de 1 dk	72° C'de 5 dk
pldA	95° C'de 3dk	94° C'de 30 sn	46° C'de 30 sn	72° C'de 1 dk	72° C'de 5 dk
cdtA	95° C'de 3dk	94° C'de 30 sn	49° C'de 30 sn	72° C'de 1 dk	72° C'de 5 dk
cdtB	95° C'de 3dk	94° C'de 30 sn	51° C'de 30 sn	72° C'de 1 dk	72° C'de 5 dk
cdtC	95° C'de 3dk	94° C'de 30 sn	48° C'de 30 sn	72° C'de 1 dk	72° C'de 5 dk

2.3.4. Agaroz jel elektroforezi

Elektroforezde tampon çözeltisi olarak Tris-Borik Asit-EDTA (TBE) kullanılmıştır. TBE çözeltisi 0,5X konsantrasyonda hazırlanmıştır. Bunun için 10,8 g trizma Base, 5,5 gr borik asit ve 0,744 gr EDTA karıştırılmış ve karışım distile su ile 2000 ml'ye tamamlanmıştır. Çalışmada 2 g moleküler agaroz 200 ml 0,5X TBE tamponu ile mikrodalga fırında ısıtılmıştır.Toz halindeki agaroz çözelti içinde şeffaf bir hale gelene kadar ısıtılmış ve ara ara karıştırılmıştır. Karışımın sıcaklığı 50ºC'ye soğutulduktan sonra içerisine 8 µl etidyum bromür ilave edilmiştir. Hazırlanan çözelti daha önceden dezenfekte edilmiş jel tepsisine jele DNA yüklenebilmesi için gerekli kuyucukları oluçtuması amacıyla tarak yerleştirilmiştir. Soğutulan jel tepsiye dökülmüş ve oda sıcaklığında katılaşıncaya kadar bekletilmiştir. Jel katılaştıktan sonra tarak dikkatlice çıkarılmış ve elektroforez tankının içine, yeterli miktarda 0.5X TBE tamponu çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra jel tepsisi tanka yerleştirilmiş ve 2,5-3 saat DNA'ların yürümesi için bekletilmiştir.

2.3.5. PZR ürünlerinin jele yüklenmesi

3µl PZR ürünü 3µlDNA jel yükleme boyası (Loading Buffer) ile boyadıktan sonra oluşan 6µl'lik karışım agaroz jel içerisindeki kuyucuklara yüklenmiştir. İşlemi sonunda görüntülenecek olan bantların bp'ni saptamak için ilk ve son kuyucuğa 100 bp aralıklarla bant veren DNA marker yüklenmiş ve 120 V da 2-3 saat elektroforezde

yürütülmüştür. Elde edilen spesifik DNA bantları jel görüntüleme sisteminde görüntülenmiştir.

Etidyum Bromür
DNA Jel Yükleme Boyası 6X
DNA Moleküler Ağırlık Markırı (100bp)

Kullanılan Cihaz, Ekipman ve Diğer Sarf Malzemeler

• Laminar akım kabini
• -80 °C derin dondurucu
• Özel hazırlanmış karışım içeren gaz düzeneği
• Hassas terazi
• Mikrodalga
• Isıtıcılı manyetik karıştırıcı
• Thermal cycler
•Mikrosantrifüj (max 13.000 rpm / IEC)
• Isıtıcı blog
• Agaroz jel tepsi ve tarakları
• Elektroforez tankı
• Güç kaynağı (50-150 V)
• UV Transilluminator (Vilber Lourmat)
• Jel görüntüleme cihazı
• Anaerobik jarlar
• Tek kullanımlık filtreli uçlar (aralık; 0,5-10 µL; 2-20 µL; 100-1000 µL)
• Mikropipetler (aralık: 0,1-10 µL; 20-200 µL, 200-1000 µL)
•Tek kullanımlık steril özeler
•Tek kullanımlık steril petriler
•Ependorf tüpler (2 ml, 0,1 ml), mezür (1L, 500 ml), beher (250 ml, 500 ml)
•Otoklavlanabilir kapaklı cam şişeler (Schott şişe 1L, 500 ml).

3. BULGULAR

3.1.Hastalara Ait Özellikler

İncelenen 850 dışkı örneğinin %51,65 (439) erkek, %48,35 (411)'i ise kadın hastalardan toplanmıştır. Toplanan örneklerin 85'inde *Campylobacter spp*. izole edilmiştir. Pozitif örneklerin %87,05 (74)'i poliklinik hastalarından, %12,95 (11)'i ise serviste yatan hastalardan izole edilmiştir. Pozitif örneklerin kliniklere göre dağılımı incelendiğinde, en yüksek oranda pozitif örnek %35,29 (30) ile Çocuk Acil Polikliniğinden gönderilen örneklerden izole edilmiştir. Pozitif saptanan örneklerin gönderildikleri kliniklere göre dağılımı **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Pozitif örneklerin kliniklere göre dağılımı.

Klinik	**Sayı**	**(%)**
Çocuk Acil Polikliniği	30	35,29
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği	11	12,94
Acil Tıp Polikliniği	8	9,41
Gastroenteroloji Polikliniği	7	8,23
Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği	6	7,05
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi	6	7,05
Tıbbi Onkoloji Servisi	5	5,88
Diğer*	12	14,11
Toplam	85	100

*Çocuk Gastroenteroloji Servisi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği, Aıle Hekimliği Polikliniği, Tıbbi Onkoloji Polikliniği, İç Hastalıkları Polikliniği, Çocuk Onkoloji Servisi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği

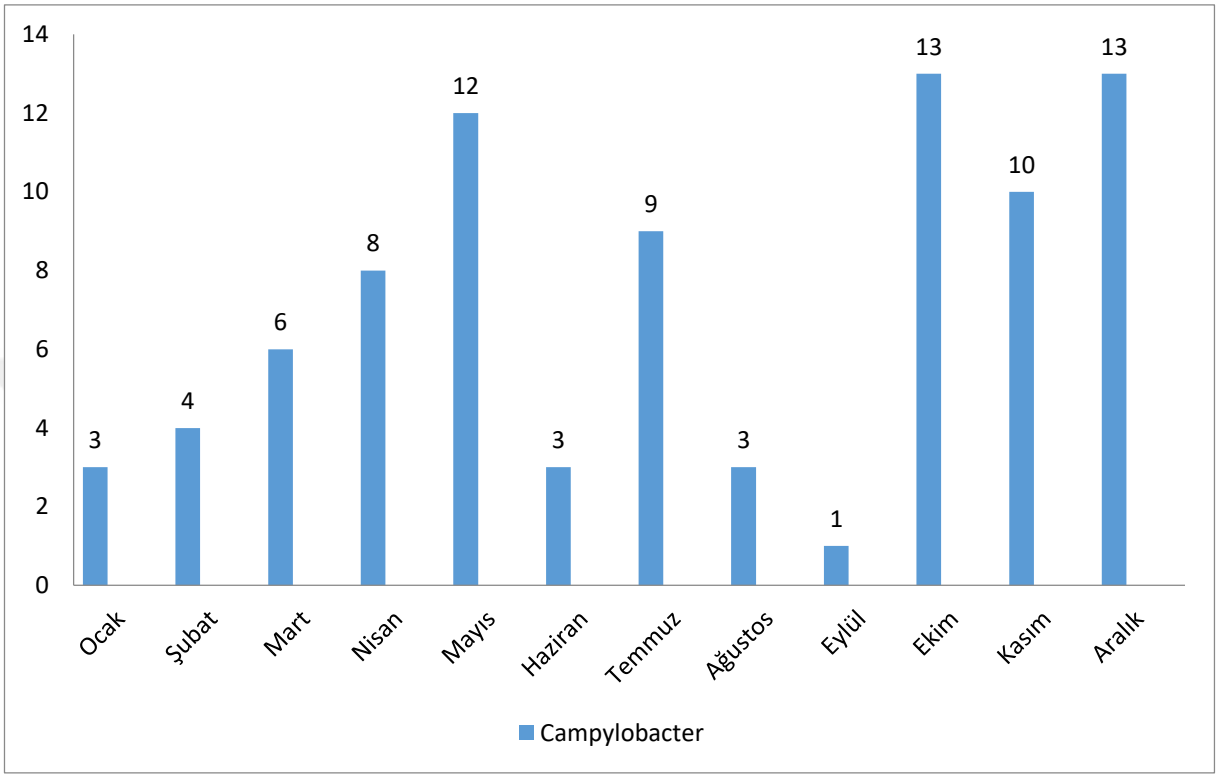
Pozitif örneklerin %51,76 (44) kadın, %48,24 (41)'ü ise erkek hastalardan izole edilmitir. Hastaların yaş grubuna göre dağılımı incelendiğin de en yüksek oranda pozitiflik %36,47 (31) ile 0-5 yaş arasındaki çocuklardan izole edilmiştir. Campylobacter izole edilen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı **Tablo 4.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş	**Cinsiyet**		**Toplam**	
	Kadın	**Erkek**	**Sayı**	**Yüzde**
0-5	13	18	31	36,47
6-17	11	13	24	28,23
18-45	12	6	18	21,17
46-59	4	0	4	4,70
≥60	4	4	8	9,41
Toplam	**44**	**41**	**85**	**100**

İzole edilen *Campylobacter* spp. suşları en çok Ekim (13) ve Aralık (13) aylarında, ikinci sırada ise Mayıs (12) ayında izole edilmiştir. Suşların aylara göre dağılımı **Şekil 4.3**'te gösterilmiştir.

Şekil 4.3. *Campylobacter* spp. suşlarının izole edildikleri aylara göre dağılımı.



3.2. Dışkı Örneklerine Ait Makroskopik ve Mikroskopik Özellikler

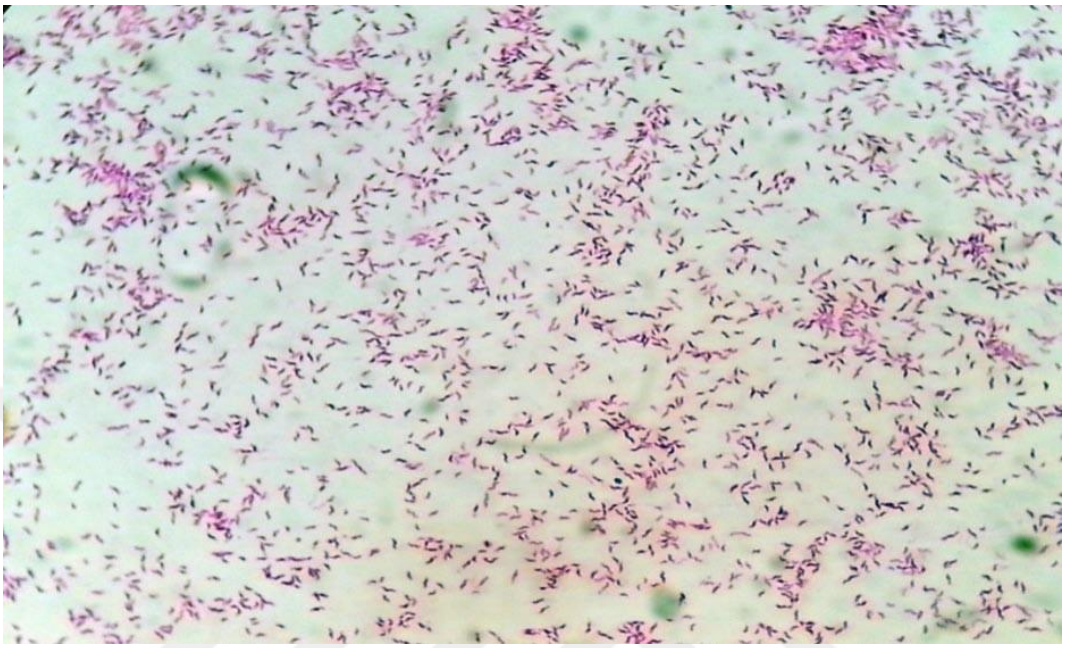
Campylobacter spp. izole edilen dışkı örneklerinin makroskobik incelemesinde; 35'inin (%41,18) sulu, 28'inin (%32,94) sulu ve mukuslu, 10'unun (%11,76) yarı katı, 12'sinin (%14,12) kanlı ve mukuslu olduğu tespit edilmiştir. Örneklerin mikroskopik incelemesinde ise 25 örnekte bol lökosit, 15 örnekte her alanda 5'den az lökosit, 10 örnekte bol lökosit bol eritrosit, 14 örnekte bol lökosit nadir eritrosit, 17 örnekte bol eritrosit ve nadir lökosit, 4'ün de ise lökosit ve eritrosit tespit edilmemiştir.

3.3. Kültür İzolasyon Bulguları

Akut gastroenterit ön tanısı ile ile gönderilen 850 hastanın dışkı örneğinden yapılan kültürde 85 (%10) örnekte *Campylobacter* spp. izole edilmiştir. Mikroaerofilik şartlarda inkübe edilen besiyerlerinde tipik koloni morfolojisi oluşturan, mikroskopik olarak kıvrık, S biçiminde ya da martı kanadı şeklinde

görülen, gram negatif, katalaz ve oksidaz pozitif 85 suş fenotipik ve biyokimyasal yöntemlerle *Campylobacter* cinsi olarak adlandırılmıştır (**Şekil 4.1**)

Şekil *4. 1*: *Campylobacter* spp. *suşunun mikroskopik görüntüsü*



3.4.Moleküler Yöntemlerle Elde Edilen İdentifikasyon Bulguları

3.4.1. PZR sonuçları

Kültürde mCCDA besiyerinde izole edilmiş, fenotipik ve biyokimyasal özellikleri ile *Campylobacter* olarak tanımlanan 85 suş *Campylobacter* cinsinin 16S rRNA genine spesifik C412F ve C1288K primer çifti kullanılarak PZR yöntemi ile çalışılmış ve tümü 816 bp'e karşılık gelen bantta görüntülenerek *Campylobacter* cinsi olarak tanımlanmıştır (**Şekil 4.2**).

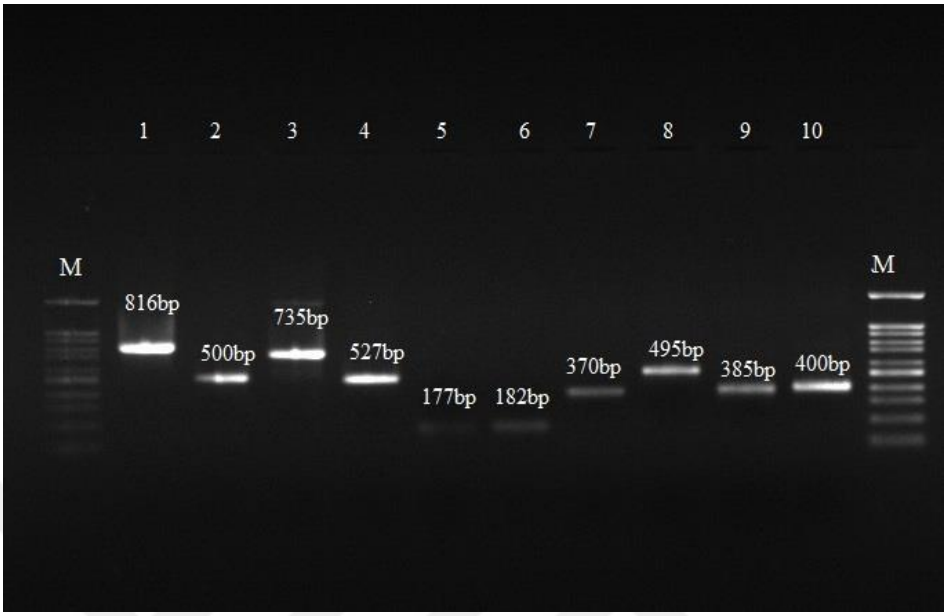
Campylobacter spp. olarak tanımlanan 85 suşa *C.jejuni*'nin hippuraz genine spesifik HipO1 ve HipO2 primer çifti, *C. coli*'nin asperkinaz genine spesifik CC1 ve CC2 primer çifti kullanılarak cins düzeyinde PZR yapılmıştır. 735bp'e karşılık gelen banttakı örneklerin 70 (%82,36)'i *C. jejuni,* 500 bp'e karşılık gelen 10 (%11,76) suş *C. coli ve* bu primerlerde hiçbir görüntü vermeyen 5 (%5,88) suş ise diğer *Campylobacter* spp. olarak tanımlanmıştır (**Şekil 4.2**).

Cins ve tür düzeyine göre tanımlanan suşlarda sırasıyla: *ciaB* (527bp), *dnaJ* (177bp), *cdtC* (182bp), *cdtA* (370bp), *cdtB* (495bp), *pldA* (385bp), *cadF* (400bp) virülans genleri için PZR yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 85 suşun 81'inde (%95,29) *cdtB* ve *cdtA*, 80 suşta (%94,11) *cadF* genleri saptanmıştır. Virülans genlerinin dağılımı **Tablo 4.4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Virülans genlerinin dağılımı

Gen	***Sayı***	***(%)***
ciaB	*76*	*89,41*
dnaJ	*59*	*69,41*
cdtC	*76*	*89,41*
cdtA	*81*	*95,29*
cdtB	*81*	*95,29*
pldA	*59*	*69,41*
cadF	*80*	*94,11*

Şekil 2: PZR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jeldeki görüntüsü.



Marker -100bp, 1.*C412F-C1228R*, 2.*asp*, 3.*hipO*, 4.*ciaB*, 5.*dnaJ*, 6.*cdtC*, 7.*cdtA*, 8.*cdtB*, 9.*pldA*, 10.*cadF*

Virülans genlerinin türlere göre dağılımına baktığımız zaman; *cadF* geninin *C. coli* suşlarının hepsinde bulunduğunu, *cdtA* ve *ciaB* genlerinin diğer *Campylobacter* spp. diye adlandırdığımız beş suşun tamamında tespit edilmiştir. *C.jejuni* izolatlarının 31'inde, *C. coli* izolatlarının birinde, *Campylobacter spp*. diye tanımladığımız izolatların birinde tüm genler pozitif saptanmıştır. Virülans genlerin türlere göre dağılımı **Tablo 4.5**'de verilmiştir.

Tablo 8: Virülans genlerin türlere göre dağılımı.

Gen	C. jejuni (70)	(%)	C. coli (10)	(%)	Diğer (5)	(%)
ciaB	65	92,85	6	60	5	100
dnaJ	50	71,42	5	50	4	80
cdtC	66	94,28	7	70	3	60
cdtA	68	97,14	8	80	5	100
cdtB	68	97,14	9	90	4	80
pldA	53	75,71	4	40	2	40
cadF	68	97,14	10	100	2	40

4. TARTIŞMA

Campylobacter'ler, dünya genelinde besin kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlarda en sık izole edilen bakteriler arasında yer alır. *Campylobacter* spp.enfeksiyonlarının büyük kısmından *C. jejuni* sorumludur. En çok izole edilen ikinci tür ise *C. coli*'dir ve bu iki tür *Campylobacter* enfeksiyonlarının %95'inden sorumludurlar (Lastovica ve Allos 2008). Yapılan çalımalar neticesinde optimum şartlar sağlandığı taktirde başka *Campylobacter* türlerinin de gastroenteritli hasta gruplarında bulunabileceği bildirilmiştir (Nielsen ve ark 2013). Devam eden taksonomik çalımalar sonucunda *Campylobacter* cinsi içerisindeki tür sayısı zamanla artmaktadır, halihazırda *Campylobacter'* in bilinen 14 alttürü ve 33 türü vardır (Murray ve ark 2020).

Virülans genleri; *Campylobacter* türlerinin virülansında oldukça belirleyici olup, bakteriyel gastroenteritlerin önemli sebeplerinden olan bağırsak epitel hücrelerine invazyon ve adezyonlarından sorumludurlar (Tracz ve ark 2005). *Campylobacter* türleri dünya genelinde, gastroenteritlerin en sık rastlanan sebeplerinden biri olmasına rağmen, bu enteropatojenin virülans faktörleri hakkında yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Kamboçya'da (Osbjer ve ark 2016) dışkı kültürü negatif olan 681 hasta örneğimultipleks PZR ile çalışılmış ve 82 (%12) hastada *Campylobacter* spp. tespit etmişler. Başka bir çalışmada408 ishalli hasta örneği polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılarak *Campylobacter* varlığı açısından analiz edilmiş ve örneklerin %59.1'inde (241) *Campylobacter* saptanmıştır (Devi ve ark 2014). (Tu ve ark 2019) tarafından yapılan çalışmada Şanghay'daki polikliniklerden toplanan 10 444 dışkı örneğinden %1,7 *Campylobacter* spp. suşu izole edilmiştir. Türkiye'de (İbrahim ve ark 2016) yaptıkları araştırmada 6 aylık bir periyotta incelenen 300 dışkı örneğinden %1,6'da *Campylobacter* pozitifliği belirlenmiştir. (POLAT ve KÖKSAL) 2008 yılında Adana'da yaptıkları araştırmada 434 hastanın dışkı örneği değerlendirilmiş ve bunlardan %5,1 örnekte *Campylobacter* pozitifliği tespit edilmiştir (Yilmaz ve Tugrul 2005). Edirne ve yöresinde ishal etkenlerini belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada, gastroenteriti olan 82 hastaya ait dışkı örneğini, rutin bakteriyolojik besiyerlerinin yanı sıra, *Campylobacter* izolasyonu amacı ile mCCDA besiyerinede ekmişlerdir. Bu grup; dışkı örneklerinin % 4'ünden *Campylobacter* türlerini izole

ettiklerini, bu izolatların, %81'inin *C.jejuni*, %19'unun *C.coli* olarak identifiye edildiğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda çocuk dışkı örneklerinde yetişkinlere kıyasla daha çok *Campylobacter* suşu saptandığı tespit edilmiştir. Ayrıca izole edilen *Campylobacter* suşlarında *C. jejuni* ve *C. coli*'ye daha sık rastlandığı belirtilmiştir.Bizim çalışmamızda ise 850 ishalli hasta dışkısının incelenmesi sonucunda örneklerin %10'da *Campylobacter* suşuna rastlanmıştır. Çalışmamız Türkiye ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla uyumlu olmuştur.

Hippurikaz geni (*hipO*) *C. jejuni* için spesifiktir ve diğer *Campylobacter* türlerinde saptanmaz. *Asp* geni ise *C. coli* için spesifik bir gendir *C.coli* insan enfeksiyonlarında *C. jejuni* kadar yaygın değildir (Samie ve ark 2007, Feodoroff ve ark 2010, Khoshbakht ve ark 2013). (Liang ve ark 2018) ishalli hastaların dışkı örneklerinden yaptıkları çalışmada 31 örnekten %72 (42) *C.jejuni*, %27 (58) *C. coli* olarak; (Reddy ve Zishiri 2018)83 insan izolatından %83 *C.jejuni,* %17'ni *C. coli* olarak bildirmişlerdir (Bardoň ve ark 2017).

Çekya'da yapılan bir araştırmada 82 insan örneğinden %77 (65) *C.jejuni*, %22 (35) *C. coli* olarak tespit etmişlerdir. Türkiyede ise 2012 yılında (KAYmAn ve ark) tarafından mPZR ile yapılan çalışmada 179 izolatın %85 *C.jejuni*, %15'i ise *C.coli* olarak tanımlanmıştır. (Güney ve AC 2010) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise *Campylobacter* olarak izole edilen 14 kökenin 13'ü *C. jejuni* (%92.9) ve 1'i ise *C. coli* (%7.1) olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamız da yapılan çalışmalarla uyumlu olup 85 örneğin %82.36'sı *C. jejuni*, %11.76'sı *C. coli* ve %5.88'i diğer *Campylobacter* spp. olarak tespit edilmiştir.

Campylobacter'in en önemli virülans genlerinden biri olan *cadF* geninin varlığı insanlarla yanısıra tavuklardan da izole edilen *Campylobacter* türlerinde bildirilmiştir (Reddy ve Zishiri 2018). *cadF* geninin ürünü,invazyon sürecini, hücrede mikrofilaman organizasyonunu etkileyen adezin ve fibronektin-bağlayıcı proteindir (Ziprin ve ark 2001). *cadF* geni, konakçı hücre dışı matris proteini fibronektin ile etkileşime giren bir proteini kodlar ve konakçı hücre yüzeyinin *Campylobacter* bağlılığı ve kolonizasyonu için gereklidir (Ghorbanalizadgan ve ark 2014). Bu genin negatif olduğu türlerde tavuk bağırsağına kolonizasyonun gerçekleşmediği bildirilmiştir (Ziprin ve ark 1999).Bu sebepten insan enfeksiyonu patogenezinde de *cadF* geninin benzer bir role sahip olduğu düşünülmektedir

(Rozynek ve ark 2005). (Flanagan ve ark 2009) tarafından yapılan çalışmada, *Campylobacter* olarak tanımlanan tüm izolatlarda, *cadF* geninin pozitif olduğu bildirilmiştir.Aynı şekilde; (Datta ve ark 2003, Rozynek ve ark 2005, Al Amri ve ark 2007) tarafından yapılan çalışmalarda da hem insan hem tavuk örneklerinde pozitif bulunan *Campylobacter* türlerinde *cadF* geni tüm izolatlarda pozitif çıkmıştır. (Reddy ve Zishiri 2018) tarafından yapılan bir çalışmada da insan klinik izolatlarından izole edilmiş83 *Campylobacter* suşunun 69 *C.jejuni*, 14 *C. coli*'nin virülans genlerine bakıldığında *cadF* geninin prevalansı %100 olmuştur. (Fearnley ve ark 2008)çalışmalarında test ettikleri 24 *C. jejuni* izolatının tümünü *cadF* geni yönünden pozitif bulmuştur. (Hamidian ve ark 2011) İran'da yürüttükleri çalışmada, 28 *C. jejuni* izolatında *cadF* genini %89.3 oranında pozitif bulmuşlar. Brazilyada, (do Nascimento Veras ve ark 2018)tarafından 6-24 aylık çocuklarda yapılan araştırmada 33 *C. jejuni* izolatı arasında en çok görülen virülans geni (%100) *cadF* olarak tespit edilmiştir. Türkiyede, Mersinde Görgülü ve ark. (2019) tarafından çocuklarda yapılan bir çalışmada 44 *Campylobacter*izolatından %90 (90)'da *cadF* geni pozitif bildirilmiştir. (KAYmAn ve ark) tarafından yapılan bir çalışmada 126 adet *C. jejuni* izolatı kullanılmış ve bunlardan %96 (8)'da *cadF* geni pozitif saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Türkiye'deki çalışmalarla uyumlu olup, 85 *Campylobacter* izolatından %94.11'de *cadF* geni pozitif saptanmıştır.

Sitoletal distending toksin, *CDT Campylobacter*'in çok bilinen virülans genlerindendir, *Salmonella* ve *E. coli* gibi diğer birçok bakteriyel patojenler tarafından da üretilmektedir (Valdivieso-García ve ark 2009). *CDT* geninin hücre membranına holotoksinin bağlanmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Rizal ve ark 2010). *CDT* intoksiyasyonu, konak hücrenin sitoplazmasında karakteristik bir genişlemeye, DNA içeriğinde bir artışa ve hücre siklusu düzenlenmesinde önemli bir protein olan cdc2'nin birikmesine neden olmaktadır. *CDT*, bağırsak epitel hücrelerinden proinflamatuvar sitokin 45 olan IL-8'in salınmasına neden olduğu için insanda inflamatuvar sürecin oluşmasında önemli bir rolü olduğu da bilinmektedir.*CDT* üç alt birimden oluşur; enzimatik olarak aktif B alt birimi ve düzenleyici A ve C alt birimleri (Hickey ve ark 2000). Son çalışmalar, *cdtB*'nin *CDT*'nin aktif alt birimi olduğunu ve DNA'ya zarar veren ve hücre döngüsü durmasını tetikleyen bir nükleaz olarak etkisini gösterdiğini tespit etmiştir (Lara-Tejero ve Galán 2001). Daha önce yapılan çalışmalarda *C. jejuni* insan izolatlarının

C. coli insan izolatlarına kıyasla *CDT* toksininin çok daha yüksek seviyelerini ürettiği gösterilmiştir (Pickett ve ark 1996). (Tegner ve ark 2019) yapılan çalışma da bu fikri doğrulamış ve araştırmacılar *CDT* toksinin *C. coli* virülansında önemli olmayabileceği fikrini öne sürmüşlerdir. Polonyada (Wardak ve Szych 2006) tarafından 102 *C.jejuni* izolatı ile gerçekleştirilen ve *CDT* toksin kodlayan genlerinin (*cdtA, cdtB* ve *cdtC*) prevalansının incelendiği bir çalışmada; *cdtA* %98,*cdtB* %96,*cdtC* %92 olarak bulunmuştur. (Talukder ve ark 2008) Bangaladeş'dekiishalli hastalardan alınmış 40 *C. jejuni* izolatında yaptıkları çalışmada *cdtA, cdtB, cdtC* virülans genlerinin prevelansını hepsinde %97.5 olarak belirlemişlerdir. (Martínez ve ark 2006) tarafından multipleks PZR'la yapılan bir çalışmada 76 *C. jejuni* izolatının, *cdtA, cdtB* ve *cdtC* toksin genlerinin prevalansını multipleks PZR yöntemiyle %98 olarak saptamışlardır. Türkiye'de (Findik ve ark 2011) tarafından yürütülmüş çalışmada *C. jejuni* izolatlarında *cdtA, cdtB* ve *cdtC* toksin genlerini multipleks PZR yöntemiyle araştırılmış, insan kökenli 30 *C. jejuni* izolatında, *cdtA, cdtB* ve *cdtC* genlerinin varlığı sırasıyla, %86.6, %96 ve %90 olarak bildirimiştir. (KAYmAn ve ark) tarafından yapılan çalışmada ise 126 *C. jejuni* izolatında %87.3 *cdtA*, %81.7 *cdtC* ve %44.4 *cdtB* tepit edilmiştir. Yaptığımız çalışma diğer çalışmalarla benzer olup 85 *Campylobacter spp.*izolatında %89.41 *cdtC*, %95.29 *cdtA* ve %95.29 *cdtB* belirlenmiştir.

ciaB (*Campylobacter* invaziv antijen B) geni *Campylobacter*'in konak hücreye translokasyonuna görevlidir (Ó Cróinín ve Backert 2012). (Datta ve ark 2003)tarafından yapılan bir çalışmada *ciaB* geni *C. jejuni* izolatlarında %62 tespit edilmiş, *C. coli* izolatlarında ise tespit edilememiştir. (Bardoň ve ark 2017) tarafından Çek' yada yapılan bir araştırmada 82 insan izolatından (*C. jejuni* – 59, *C. coli* – 23) sadece %98 *C.jejuni* izolatlarında *ciaB* geni saptanmış, *C.jejuni*'de saptanamamıştır. Yine, (Quetz ve ark 2012)yaptıkları çalışmada gastroenterit kökenli 60 *C. jejuni* izolatında *ciaB* virülans geninin prevalansını %95 oranında tespit etmişlerdir.İrlanda'da Redondo ve ark. (2019) tarafından yapılan araştırmada 10 yıl boyunca toplanan 122 *Campylobacter* izolatında *ciaB* geni %80 oranında pozitiflik saptanmıştır. Türkiye'de, (KAYmAn ve ark) yapılan çalışmada 126 *C. jejuni* izolatından %57.1 pozitiflik saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 85 *Campylobacter i*zolatından %89,41' de *ciaB* geni pozitiflik göstermiştir.

dnaJ Campylobacter'lerin farklı fizyolojik streslerle başetmesini sağlayan önemli bir virülans genidir, *hipO* ve *ciaB* genleri varlığında pozitif korelasyon göstermektedir (Reddy ve Zishiri 2018). (Redondo ve ark 2019) yaptıkları araştırmada enterik tarama için gönderilen ishal dışkı örneklerinden 122 *Campylobacter* örneğinde %90 *dnaJ* geni tespit edilmiştir. Bangaladeş'te (Talukder ve ark 2008)40 *C. jejuni* izolatından yaptıkları çalışmada *dnaJ* oranını %100 olarak tespit etmişler. Ülkemizde, (KAYmAn ve ark) yaptıkları araştırmada 126 *C. jejuni* izolatından %92,1'de *dnaJ* pozitif bulunmuştur. Türkiye'de (Aslantaş 2017) tarafından 14 kedi ve 136 köpekden alınan örneklerle yapılan bir çalışmada ise *dnaJ* oranı %53,2 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise *dnaJ* geninin pozitiflik oranı %69,41olarak saptanmıştır. Çalışmamız yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir.

Campylobacter'in bağırsakta kolonizasyonunu sağlayan önemli faktörlerden biri de *pldA* genidir (Ghorbanalizadgan ve ark 2014). *pldA* geni dış zarında olan fosfolipaz A epitel hücrelerinde artmış bakteriyel girişim nedeniyle proteinleri kodlar (Datta ve ark 2009). (Reddy ve Zishiri 2018) 100 insan örneğinden izole etdikleri 69 *C. jejuni* suşunun %49 da, 14 *C.coli* izolatının ise %71 de *pldA* geni saptanmıştır. (Hamidian ve ark 2011) yürüttükleri çalışmada ise 28 C. *jejuni* izolatında *pldA*'yı %64.3 oranında pozitif bulmuşlar ve elde ettikleri oranın diğer çalışmalara göre daha düşük olmasını, izolatlarının farklı bir genomik havuza ait olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Reddy ve ark. (2018) insan örneklerinde yaptıkları araştırmada 69 *C.jejuni* izolatında %49, *C. coli* izolatında ise %71 *pldA* geni rapor etmişler. (KAYmAn ve ark) yaptıkları bir çalışmada 126 *C. jejuni* izolatında %69 oranında *pldA* geni saptamışlar. Türkiye'de insan örneklerinde *Campylobacter*'in virülans genleriyle ilişkili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 85 *Campylobacter* izolatının %69,41'de *pldA* geni tespit ettik.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada laboratuvarımıza gelen ishalli dışkı örneklerinde farklı yaş grubunda *Campylobacter* spp. sıklığı, tür ayrımı ve virülans genleri araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 85 *Campylobacter* spp. suşunun tür ayrımı ve virülans genleri PZR ile tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda *Campylobacter* türlerinin çocuklarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca, *Campylobacter jejuni, Campylobacter coli*'ye kıyasla daha sık rastlandığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda analiz edilen toksin ve virülans genlerinin prevalans oranları ise Türkiye ve yurt dışında yapılan çalışmaların sonuçları ile genel olarak uyumlu olmasına rağmen, *cadF* gen prevalansının düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum, kullanılan primerlerin/yöntemin farklılığına ve analiz edilen *Campylobacter* izolatlarının farklı genetik profiline bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada elde edilen verilerin; hastanemize gastroenterit şikayeti ile başvuran hastalarda *Campylobacter* izolasyon sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, klinisyenlerin gastroenterit şikayeti ile başvuran hastalara yaklaşımında Campylobacter enfeksiyonunu düşünmeleri ve gerekli laboratuvar analizleri yapıldıktan sonra uygun tedavi politikaları geliştirmeleri gerekmektedir. Elde ettiğimiz sonuçların, *Campylobacter* spp. ile gelişen enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve patogenezine yönelik çalışmalara katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Özellikle imkanlar dahilinde, *Salmonella* ve *Shigella* istemi yapılan gastroenteritli hastalara *Campylobacter*istemi de yapılmasının daha doğru bir tercih olabileceği önerilmektedir.

Ülkemizde *Campylobacter'*in virülans faktörlerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada çeşitli kliniklerden gönderilen insan dışkı örneklerinden izole edilen *Campylobacter* spp. suşlarının virülans genlerinin (*hipO, asp, cadF, ciaB, pldA, dnaJ, cdtA, cdtB, cdtC*) sıklığı fenotipik ve genotipik olarak araştırılmıştır. Bu gibi çalışmaların daha fazla olması hem ülke literatürüne katkı sağlyacak hem de *Campylobacter* virülansının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

Al Amri A, Senok AC, Ismaeel AY, Al-Mahmeed AE, Botta GA, 2007. Multiplex PCR for direct identification of Campylobacter spp. in human and chicken stools. Journal of Medical Microbiology, 56, 10, 1350-5.

Allos BM, Blaser MJ, 2010. Campylobacter jejuni and related species. Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingston, 2793-802.

Aslantaş Ö, 2017. Genotypic, antimicrobial resistance and virulence profiles of thermophilic Campylobacter isolates in broilers.

Bang DD, Nielsen EM, Scheutz F, Pedersen K, Handberg K, Madsen M, 2003. PCR detection of seven virulence and toxin genes of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolates from Danish pigs and cattle and cytolethal distending toxin production of the isolates. Journal of applied microbiology, 94, 6, 1003-14.

Bardoň J, Pudova V, Koláčková I, Karpíšková R, Röderova M, Kolář M, 2017. Virulence and antibiotic resistance genes in Campylobacter spp. in the Czech Republic. Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie: casopis Spolecnosti pro epidemiologii a mikrobiologii Ceske lekarske spolecnosti JE Purkyne, 66, 2, 59.

Bartels C, Beaute J, Fraser G, de Jong B, Urtaza J, Nicols G, Niskanen T, Palm D, Robesyn E, Severi E, 2014. Annual epidemiological report 2014: food-and waterborne diseases and zoonoses. Stockholm: ECDC, 1, 1-4.

Bhavsar S, Baserisalehi M, Kapadnis B, 2004. Effect of gamma radiation on survival of campylobacters in various food samples. Indian journal of medical microbiology, 22, 1, 39.

Bilgehan H, (2009). Klinik mikrobiyolojik tanı, Fakülteler Kitabevi, Izmir, Turkey, Turkish.

Blaser MJ, 2005. Campylobacter jejuni and related species. Principles and practice of infectious disease, 2548-57.

Boelaert F, Amore G, Van der Stede Y, Nagy K, Rizzi V, Mirena I, Stoicescu A, Riolo F, Gervelmeyer A, Niskanen T, 2016. The european union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. EFSA JOURNAL, 14, 12.

Bullman S, Corcoran D, O'Leary J, Lucey B, Byrne D, Sleator RD, 2011. Campylobacter ureolyticus: an emerging gastrointestinal pathogen? FEMS Immunology & Medical Microbiology, 61, 2, 228-30.

Bullman S, Corcoran D, O'Leary J, O'Hare D, Lucey B, Sleator RD, 2011. Emerging dynamics of human campylobacteriosis in Southern Ireland. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 63, 2, 248-53.

Butzler J-P, 2004. Campylobacter, from obscurity to celebrity. Clinical microbiology and infection, 10, 10, 868-76.

Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, Jiang ZD, Kaplan MA, Dupont HL, 1999. Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. The Pediatric infectious disease journal, 18, 2, 94-7.

Chansiripornchai N, Sasipreeyajan J, 2009. PCR detection of four virulence-associated genes of Campylobacter jejuni isolates from Thai broilers and their abilities of adhesion to and invasion of INT-407 cells. Journal of Veterinary Medical Science, 71, 6, 839-44.

Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL, 2002. Human campylobacteriosis in developing countries1. Emerging infectious diseases, 8, 3, 237.

Collado L, Gutiérrez M, González M, Fernández H, 2013. Assessment of the prevalence and diversity of emergent campylobacteria in human stool samples using a combination of traditional and molecular methods. Diagnostic microbiology and infectious disease, 75, 4, 434-6.

Cools I, Uyttendaele M, Caro C, D'Haese E, Nelis H, Debevere J, 2003. Survival of Campylobacter jejuni strains of different origin in drinking water. Journal of applied microbiology, 94, 5, 886-92.

Costa D, Iraola G, 2019. Pathogenomics of emerging Campylobacter species. Clinical microbiology reviews, 32, 4, e00072-18.

Crushell E, Harty S, Sharif F, Bourke B, 2004. Enteric Campylobacter: purging its secrets? Pediatric research, 55, 1, 3-12.

Çaylan R, 2008. Bakteriyal İshaller. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar (ed. AW Topçu, G. Söyletir, M. Doğanay), 1051-64.

Datta S, Niwa H, Itoh K, 2003. Prevalence of 11 pathogenic genes of Campylobacter jejuni by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. Journal of medical microbiology, 52, 4, 345-8.

Datta S, Niwa H, Itoh K, 2009. Age-dependent variation of virulence-associated genes retained in Campylobacter jejuni isolated from chickens in a poultry farm. Journal of Veterinary Medical Science, 71, 9, 1247-9.

De Melo M, Pechere J, 1990. Identification of Campylobacter jejuni surface proteins that bind to Eucaryotic cells in vitro. Infection and immunity, 58, 6, 1749-56.

Debruyne L, Gevers D, Vandamme P, 2008. Taxonomy of the family Campylobacteraceae. In: Campylobacter, Third Edition. Eds: American Society of Microbiology, p. 3-25.

Devi A, Wilkinson J, Mahony T, Vanniasinkam T, 2014. Detection of Campylobacter in human faecal samples in Fiji. Western Pacific surveillance and response journal: WPSAR, 5, 4, 30.

do Nascimento Veras H, Medeiros PH, Ribeiro SA, Freitas TM, Santos AK, Amaral MS, Bona MD, Havt A, Lima IF, Lima NL, 2018. Campylobacter jejuni virulence genes and immune-inflammatory biomarkers association with growth impairment in children from Northeastern Brazil. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 37, 10, 2011-20.

Engberg J, 2006. Contributions to the epidemiology of. Dan Med Bull, 53, 361-89.

Fauchere J, Rosenau A, Veron M, Moyen E, Richard S, Pfister A, 1986. Association with HeLa cells of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolated from human feces. Infection and immunity, 54, 2, 283-7.

Fearnley C, Manning G, Bagnall M, Afzal Javed M, Wassenaar TM, Newell DG, 2008. Identification of hyperinvasive Campylobacter jejuni strains isolated from poultry and human clinical sources. Journal of medical microbiology, 57, 5, 570-80.

Feodoroff B, Ellström P, Hyytiäinen H, Sarna S, Hänninen M-L, Rautelin H, 2010. Campylobacter jejuni isolates in Finnish patients differ according to the origin of infection. Gut pathogens, 2, 1, 22.

Fernando U, Biswas D, Allan B, Willson P, Potter AA, 2007. Influence of Campylobacter jejuni fliA, rpoN and flgK genes on colonization of the chicken gut. International journal of food microbiology, 118, 2, 194-200.

Findik A, Ica T, Onuk EE, Percin D, Kevenk TO, Ciftci A, 2011. Molecular typing and cdt genes prevalence of Campylobacter jejuni isolates from various sources. Tropical animal health and production, 43, 3, 711-9.

Fitzgerald C, Nachamkin I, 2015. Campylobacter and arcobacter. In: Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. Eds: American Society of Microbiology, p. 998-1012.

Flanagan RC, Neal-McKinney JM, Dhillon AS, Miller WG, Konkel ME, 2009. Examination of Campylobacter jejuni putative adhesins leads to the identification of a new protein, designated FlpA, required for chicken colonization. Infection and immunity, 77, 6, 2399-407.

Flynn OM, Blair IS, McDowell DA, 1995. Erratum to A novel rapid procedure for the isolation of outer membrane proteins from Campylobacter jejuni [Journal of Microbiological Methods 20 (1994) 249]. Journal of Microbiological Methods, 1, 21, 111.

Foley S, Nayak R, 2012. Campylobacter jejuni. Bad bug book-foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins.

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, 2007. Diagnostic microbiology, Mosby St Louis, p.

Fry BN, Feng S, Chen Y-Y, Newell DG, Coloe PJ, Korolik V, 2000. The galE gene of Campylobacter jejuni is involved in lipopolysaccharide synthesis and virulence. Infection and immunity, 68, 5, 2594-601.

Garénaux A, 2008. Better understanding the Campylobacter conundrum, Nova Science Publishers, p.

Ghorbanalizadgan M, Bakhshi B, Lili AK, Najar-Peerayeh S, Nikmanesh B, 2014. A molecular survey of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli virulence and diversity. Iranian biomedical journal, 18, 3, 158.

Gondo T, Sekizuka T, Manaka N, Murayama O, Millar B, Moore J, Matsuda M, 2006. Demonstration of the shorter flagellin (flaA) gene of urease-positive thermophilicCampylobacter isolated from the natural environment in Northern Ireland. Folia microbiologica, 51, 3, 183.

Gonzalez M, 2012. Characterization of Campylobacter jejuni strains from different hosts and modelling the survival of C. jejuni in chicken meat and in water.

Goossens H, Giesendorf B, Vandamme P, Vlaes L, Van den Borre C, Koeken A, Quint W, Blomme W, Hanicq P, Koster D, 1995. Investigation of an outbreak of Campylobacter upsaliensis in day

care centers in Brussels: analysis of relationships among isolates by phenotypic and genotypic typing methods. Journal of Infectious Diseases, 172, 5, 1298-305.
Grant C, Konkel M, Cieplak W, Tompkins L, 1993. Role of flagella in adherence, internalization, and translocation of Campylobacter jejuni in nonpolarized and polarized epithelial cell cultures. Infection and immunity, 61, 5, 1764-71.
Güney M, AC B, 2010. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eğitim Hastanesi'nde akut bakteriyel gastroenterit etkenleri arasında Campylobacter jejuni ve Campylobacter coli'nin yeri ve bunların antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 40, 3, 183-92.
Hamidian M, Sanaei M, Bolfion M, Dabiri H, Zali M-R, Walther-Rasmussen J, 2011. Prevalence of putative virulence markers in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolated from hospitalized children, raw chicken, and raw beef in Tehran, Iran. Canadian journal of microbiology, 57, 2, 143-8.
Hickey TE, McVeigh AL, Scott DA, Michielutti RE, Bixby A, Carroll SA, Bourgeois AL, Guerry P, 2000. Campylobacter jejuni cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. Infection and immunity, 68, 12, 6535-41.
Hugdahl MB, Beery J, Doyle M, 1988. Chemotactic behavior of Campylobacter jejuni. Infection and immunity, 56, 6, 1560-6.
İbrahim B, DURMAZ G, HEYDARLOU MM, 2016. Enfeksiyöz ishallerde Campylobacter jejuni prevalansının çeşitli yöntemlerle araştırılması. Osmangazi Tıp Dergisi.
Inglis GD, Boras VF, Houde A, 2011. Enteric campylobacteria and RNA viruses associated with healthy and diarrheic humans in the Chinook health region of southwestern Alberta, Canada. Journal of clinical microbiology, 49, 1, 209-19.
Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM, 2015. Global epidemiology of Campylobacter infection. Clinical microbiology reviews, 28, 3, 687-720.
KAYmAn T, AbAY S, Elif K, BozdoğAn B, AYdın F, Gastroenterit orijinli Campylobacter jejuni İzolatlarında on İki Virülans Geninin Araştırılması.
Ketley JM, 1997. Pathogenesis of enteric infection by Campylobacter. Microbiology, 143, 1, 5-21.
Khoshbakht R, Tabatabaei M, Hosseinzadeh S, Shekarforoush SS, Aski HS, 2013. Distribution of nine virulence-associated genes in Campylobacter jejuni and C. coli isolated from broiler feces in Shiraz, Southern Iran. Foodborne pathogens and disease, 10, 9, 764-70.
Lara-Tejero Ma, Galán JE, 2001. CdtA, CdtB, and CdtC form a tripartite complex that is required for cytolethal distending toxin activity. Infection and immunity, 69, 7, 4358-65.
Lastovica AJ, Allos BM, 2008. Clinical significance of Campylobacter and related species other than Campylobacter jejuni and Campylobacter coli. In: Campylobacter, Third Edition. Eds: American Society of Microbiology, p. 123-49.
Lawson AJ, On S, Logan J, Stanley J, 2001. Campylobacter hominis sp. nov., from the human gastrointestinal tract. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 51, 2, 651-60.
Liang H, Wen Z, Li Y, Duan Y, Gu Y, Zhang M, 2018. Comparison of the filtration culture and multiple real-time PCR examination for Campylobacter spp. from stool specimens in diarrheal patients. Frontiers in microbiology, 9, 2995.
Linton D, Owen R, Stanley J, 1996. Rapid identification by PCR of the genus Campylobacter and of five Campylobacter species enteropathogenic for man and animals. Research in microbiology, 147, 9, 707-18.
Liu F, Ma R, Wang Y, Zhang L, 2018. The clinical importance of Campylobacter concisus and other human hosted Campylobacter species. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 8, 243.
Mahon CR, Lehman DC, Manuselis Jr G, 2018. Textbook of diagnostic microbiology-e-book, Elsevier Health Sciences, p.
Man SM, 2011. The clinical importance of emerging Campylobacter species. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 8, 12, 669-85.
Mansfield L, Abner S, 2000. Molecular mechanisms governing Campylobacter pathogenicity. Microbial foodborne diseases: mechanisms of pathogenesis and toxin synthesis, 191-243.
Martínez I, Mateo E, Churruca E, Girbau C, Alonso R, Fernandez-Astorga A, 2006. Detection of cdtA, cdtB, and cdtC genes in Campylobacter jejuni by multiplex PCR. International Journal of Medical Microbiology, 296, 1, 45-8.

McSWEEGAN E, Walker RI, 1986. Identification and characterization of two Campylobacter jejuni adhesins for cellular and mucous substrates. Infection and Immunity, 53, 1, 141-8.

Moore JE, Corcoran D, Dooley JS, Fanning S, Lucey B, Matsuda M, McDowell DA, Mégraud F, Millar BC, O'Mahony R, 2005. Campylobacter. Veterinary research, 36, 3, 351-82.

Moore JE, Wilson TS, Wareing DR, Humphrey TJ, Murphy PG, 2002. Prevalence of thermophilic Campylobacter spp. in ready-to-eat foods and raw poultry in Northern Ireland. Journal of food protection, 65, 8, 1326-8.

Mukhopadhya I, Thomson JM, Hansen R, Berry SH, El-Omar EM, Hold GL, 2011. Detection of Campylobacter concisus and other Campylobacter species in colonic biopsies from adults with ulcerative colitis. PloS one, 6, 6, e21490.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, 2015. Medical microbiology, Elsevier Health Sciences, p.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, 2020. Medical Microbiology E-Book, Elsevier Health Sciences, p.

Nachamkin I, 1999. Campylobacter and arcobacter. Manual of clinical microbiology.

Nielsen HL, Ejlertsen T, Engberg J, Nielsen H, 2013. High incidence of Campylobacter concisus in gastroenteritis in North Jutland, Denmark: a population-based study. Clinical Microbiology and Infection, 19, 5, 445-50.

O'Leary J, Corcoran D, Lucey B, 2009. Comparison of the EntericBio multiplex PCR system with routine culture for detection of bacterial enteric pathogens. Journal of clinical microbiology, 47, 11, 3449-53.

Ó Cróinín T, Backert S, 2012. Host epithelial cell invasion by Campylobacter jejuni: trigger or zipper mechanism? Frontiers in cellular and infection microbiology, 2, 25.

Offit P, Clark H, 2000. Rotavirus. Principles and practice of infectious diseases, 5th edn. New York: Churchill Livingstone, 1696-703.

Osbjer K, Tano E, Chhayheng L, Mac-Kwashie AO, Fernström LL, Ellström P, Sokerya S, Sokheng C, Mom V, Chheng K, 2016. Detection of Campylobacter in human and animal field samples in Cambodia. Apmis, 124, 6, 508-15.

Öngen B, 2006. Türkiye'de ishal etkenleri. Ankem Derg, 20, 2, 122-34.

Özkan A, 2005. Çocukluk çağı akut gastroenterit olgularında etiyolojik ajanların belirlenmesi. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye-2005.

Pickett CL, Pesci EC, Cottle DL, Russell G, Erdem AN, Zeytin H, 1996. Prevalence of cytolethal distending toxin production in Campylobacter jejuni and relatedness of Campylobacter sp. cdtB gene. Infection and Immunity, 64, 6, 2070-8.

POLAT DE, KÖKSAL DF, AKUT İSHALLERDE CAMPYLOBACTER JEJUNİ VE DİĞER ETYOLOJİK AJANLARIN HIZLI TANISINDA MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN DEĞERİ.

Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, 2020. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, Jones & Bartlett Publishers, p.

Quetz JdS, Lima IF, Havt A, Prata MM, Cavalcante PA, Medeiros PH, Cid DA, Moraes ML, Rey LC, Soares AM, 2012. Campylobacter jejuni infection and virulence-associated genes in children with moderate to severe diarrhoea admitted to emergency rooms in northeastern Brazil. Journal of medical microbiology, 61, 4, 507-13.

Reddy S, Zishiri OT, 2018. Genetic characterisation of virulence genes associated with adherence, invasion and cytotoxicity in Campylobacter spp. isolated from commercial chickens and human clinical cases. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 85, 1, 1-9.

Redondo N, Carroll A, McNamara E, 2019. Molecular characterization of Campylobacter causing human clinical infection using whole-genome sequencing: Virulence, antimicrobial resistance and phylogeny in Ireland. PloS one, 14, 7, e0219088.

Rizal A, Kumar A, Vidyarthi AS, 2010. Prevalence of pathogenic genes in Campylobacter jejuni isolated from poultry and human. Internet Journal of Food Safety, 12, 29-34.

Rozynek E, Dzierzanowska-Fangrat K, Jozwiak P, Popowski J, Korsak D, Dzierzanowska D, 2005. Prevalence of potential virulence markers in Polish Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolates obtained from hospitalized children and from chicken carcasses. Journal of Medical Microbiology, 54, 7, 615-9.

Samie A, Ramalivhana J, Igumbor E, Obi C, 2007. Prevalence, haemolytic and haemagglutination activities and antibiotic susceptibility profiles of Campylobacter spp. isolated from human diarrhoeal stools in Vhembe District, South Africa. Journal of health, population, and nutrition, 25, 4, 406.

Schmidt-Ott R, Brass F, Scholz C, Werner C, Groß U, 2005. Improved serodiagnosis of Campylobacter jejuni infections using recombinant antigens. Journal of medical microbiology, 54, 8, 761-7.

Silva J, Leite D, Fernandes M, Mena C, Gibbs PA, Teixeira P, 2011. Campylobacter spp. as a foodborne pathogen: a review. Frontiers in microbiology, 2, 200.

Skirrow MB, 2006. John McFadyean and the centenary of the first isolation of Campylobacter species. Clinical infectious diseases, 43, 9, 1213-7.

Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J, 2005. Campylobacter jejuni. Letters in applied microbiology, 41, 4, 297-302.

Takata T, Fujimoto S, Amako K, 1992. Isolation of nonchemotactic mutants of Campylobacter jejuni and their colonization of the mouse intestinal tract. Infection and immunity, 60, 9, 3596-600.

Talukder KA, Aslam M, Islam Z, Azmi IJ, Dutta DK, Hossain S, Nur-E-Kamal A, Nair GB, Cravioto A, Sack DA, 2008. Prevalence of virulence genes and cytolethal distending toxin production in Campylobacter jejuni isolates from diarrheal patients in Bangladesh. Journal of clinical microbiology, 46, 4, 1485-8.

Tegner C, Sunil-Chandra N, Wijesooriya W, Perera BV, Hansson I, Fahlman Å, 2019. Detection, Identification, and Antimicrobial Susceptibility of Campylobacter spp. and Salmonella spp. from Free-Ranging Nonhuman Primates in Sri Lanka. Journal of wildlife diseases, 55, 4, 879-84.

Thomas G, 2005. Pilot study for the development of a new Campylobacter selective medium at 37 C using aztreonam. Journal of clinical pathology, 58, 4, 413-6.

Tracz DM, Keelan M, Ahmed-Bentley J, Gibreel A, Kowalewska-Grochowska K, Taylor DE, 2005. pVir and bloody diarrhea in Campylobacter jejuni enteritis. Emerging infectious diseases, 11, 6, 839.

Tu L, Lin S, Zhang C, Yuan Z, Zhang X, Chen M, Chen H, Pan H, 2019. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance of Campylobacter spp. among diarrhea outpatients in Shanghai, 2013-2016. Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi, 40, 8, 900-3.

Valdivieso-García A, Imgrund R, Deckert A, Varughese BM, Harris K, Bunimov N, Reid-Smith R, McEwen S, 2009. Cost analysis and antimicrobial susceptibility testing comparing the E test and the agar dilution method in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli. Diagnostic microbiology and infectious disease, 65, 2, 168-74.

Vandamme P, 2000. Taxonomy of the family Campylobacteriaceae. Campylobacter, 2, 3-26.

Vandamme P, Debruyne L, De Brandt E, Falsen E, 2010. Reclassification of Bacteroides ureolyticus as Campylobacter ureolyticus comb. nov., and emended description of the genus Campylobacter. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 60, 9, 2016-22.

Vandenberg O, Skirrow M, Butzler J-P, Boriello S, Murray P, Funke G, 2005. Arcobacter and Campylobacter. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10, 1541-90.

Vandenberg O, Skirrow MB, Butzler JP, 2010. Campylobacter and Arcobacter. Topley & Wilson's microbiology and microbial infections.

Wang H, Murdoch DR, 2004. Detection of Campylobacter species in faecal samples by direct Gram stain microscopy. Pathology, 36, 4, 343-4.

Wardak S, Szych J, 2006. Wystepowanie wybranych genow zjadliwosci w szczepach paleczek Campylobacter jejuni izolowanych od ludzi na terenie Polski w latach 2003-2005. Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia, 3, 58, 217-22.

Wassenaar TM, 1997. Toxin production by Campylobacter spp. Clinical microbiology reviews, 10, 3, 466-76.

Wassenaar TM, Newell DG, 2000. Genotyping of Campylobacterspp. Applied and Environmental Microbiology, 66, 1, 1-9.

Wassenaar TM, van der Zeijst BA, Ayling R, Newell DG, 1993. Colonization of chicks by motility mutants of Campylobacter jejuni demonstrates the importance of flagellin A expression. Microbiology, 139, 6, 1171-5.

Weber R, 2000. Prufung wechselseitiger Hemmeffekte verschiedener Campylobacterjejuni-Stamme bei der Kolonisation des Huhnerdarmes.

Welkos S, 1984. Experimental gastroenteritis in newly-hatched chicks infected with Campylobacter jejuni. Journal of medical microbiology, 18, 2, 233-48.

Yilmaz A, Tugrul H, 2005. Edirne'de ishal etkenleri arasinda Campylobacter türlerinin yerinin ve antimikrobiklere duyarliliklarinin arastirilmasi. Infeksiyon Dergisi, 19, 53-9.

York M, Traylor M, Hardy J, Henry M, 2007. Biochemical test for the identification of aerobic bacteria. Clinical microbiology procedures handbook, 1, 3.17.

Ziprin RL, Young CR, Byrd JA, Stanker LH, Hume ME, Gray SA, Kim BJ, Konkel ME, 2001. Role of Campylobacter jejuni potential virulence genes in cecal colonization. Avian diseases, 549-57.

Ziprin RL, Young CR, Stanker LH, Hume ME, Konkel ME, 1999. The absence of cecal colonization of chicks by a mutant of Campylobacter jejuni not expressing bacterial fibronectin-binding protein. Avian diseases, 586-9.

7. EKLER

Ek.A: Etik kurul kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2019/04 **Toplantı Tarihi : 06.02.2019**

Karar Sayısı 2019/78 S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Uğur ARSLAN'ın "Akut İshalli Olgulardan İzole Edilen *Campylobacter* Türlerinde Antibiyotik Direnci ve Virülans Genlerinin Araştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgi 24.01.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr.Uğur ARSLAN'ın "Akut İshalli Olgulardan İzole Edilen *Campylobacter* Türlerinde Antibiyotik Direnci ve Virülans Genlerinin Araştırılması" ad araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
06/02/2019
S.Selden ÇELİK
Sekreterya

8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel bilgiler ve Eğitim Durumu:

Masma SHAHBAZOVA, Azerbaycan uyruklu 13.04.1996 doğumlu olup; doğum yeri Azerbaycandır. İlk, orta ve lise eğitimini Azerbaycan Cumhuriyeti, Şemkir ilinde tam teşekküllü okulda 2012 yılında tamamlamıştır. Lisans eğitimini Azerbaycan Devlet Pedogojı Üniversitesi, Biyolojı bölümünde yapmıştır ve 2016 yılında mezun olmuştur.

Bilimsel Etkinlikler:

Katıldığı Kurs ve Eğitim Programları:

1. İndirekt immünfloresan tekniği, Floresan boyanma tipleri, Hep-2/karaciğer sistematik otoantikorlar, organ spesifik otoantikorlar, S.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, 25-26 Nisan, 2019.

2.1. Uluslararası ve 24. Ulusal Multidisipliner Klinik Toksikoloji Kongresi, Bir Tıp Fakültesi Hastanesinde İki Yıllık Süreçte Görülen Transfüzyon Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi. Sözlü sunum. Konya Novotel, 26 Mayıs, 2019.

3.1. Uluslararası ve 24. Ulusal Multidisipliner Klinik Toksikoloji Kongresi, Frequency of Pnecillin Alergy in Suspected Patients with Drug Allergy. Sözlü sunum. Konya Novotel, 26 Mayıs, 2019.

4.Tıbbi Mikolojiye Giriş, S.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, 12-16 Kasım, 2019.

5.Multidisipliner Adli Bilimler Öğrenci Kongresi, Selçuk Üniversitesi Süleyman Demirel Kültür Merkezi, Konya, 6-8 Mart, 2020.