

DIŞKI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN İN VİTRO ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ VE MAKROLİD DİRENCİNİN GENOTİPİK YÖNTEMLERLE SAPTANMASI

Gülşen HAZIROLAN, Gizem EKİZ, Hazal GÜR, Şeyma DEMİRSOY, Yakut AKYÖN YILMAZ

G. Hazirolan: 0000-0003-4546-9729, G. Ekiz: 0009-0001-4128-8368, H. Gür: 0000-0003-0064-9021, Ş. Demirsoy: 0000-0001-8380-0932, Y. Akyön Yılmaz: 0000-0002-0919-5508

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZ

Campylobacter türlerinin neden olduğu gastroenteritler genellikle kendi kendini sınırlar. Ancak, ciddi veya uzun süreli vakalarda antimikrobiyal tedavi (örn. makrolidler, florokinolonlar) gereklidir. Bu çalışmanın amacı dışkı örneklerinden izole edilen *Campylobacter* türlerinde, in vitro antibiyotik duyarlılığı saptamak ve makrolid direncini genotipik yöntemlerle tespit etmektir. Ağustos 2014 ile Ağustos 2019 arasında dışkı örneklerinden elde edilen toplam 65 *Campylobacter* izolatı analiz edildi. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle tespit edildi. Sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) kılavuzuna göre değerlendirildi. Makrolid direnci uyumsuzluk amplifikasyon mutasyon testi (mismatch amplification mutation assay) polimeraz zincir reaksiyonu (MAMA-PZR) ile araştırıldı. Altmış (%92.3) izolat *Campylobacter jejuni* ve beş (%7.7) izolat *Campylobacter coli* olarak tanımlandı. İzolatların direnç oranları siprofloksasine %76.92, eritromisine ise %16.92 olarak tespit edildi. Makrolid dirençli 11 izolatta, 23S rRNA, ERY2074 ve/veya ERY2075 mutasyonu tespit edildi. İzole ERY2025 ve ERY2024 mutasyonları ise sırasıyla beş ve üç izolatta gözlemlendi. İnsanlarda kampilobakteriyozu tedavi etmek için kullanılan makrolidler ve kinolonlara karşı yüksek direnç oranları, uygun antimikrobiyal gözetim ve kontrol önlemlerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: *Campylobacter* türleri, eritromisin, siprofloksasin, in vitro direnç, MAMA-PZR

ABSTRACT

Determination of In Vitro Antibiotic Susceptibility of *Campylobacter* species Isolated from Stool Samples and Detection of Macrolide Resistance by Genotypic Methods

Most gastroenteritis caused by *Campylobacter* are self-limiting. However, antimicrobial treatment (e.g., macrolides, fluoroquinolones) is necessary in severe or prolonged cases. The objective of this study was to identify *Campylobacter* species isolated from stool samples, to determine in vitro antibiotic susceptibility and detect macrolide resistance by genotypic methods. We analyzed a total of 65 strains that were isolated from stool samples between August 2014 and August 2019. Antibiotic susceptibilities of the isolates were detected by disk diffusion method and the results were evaluated according to the European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. Macrolide resistance was investigated by mismatch amplification mutation assay- polymerase chain reaction (MAMA-PCR). Of the isolates, 60 (92.3%) were identified as *Campylobacter jejuni*, five (7.7%) were *Campylobacter coli*. The rates of resistance of the isolates were 76.92% for ciprofloxacin and 16.92% for erythromycin. In 11 macrolide resistant isolates, 23S rRNA, ERY2074 and/or ERY2075 mutations were detected. Isolated ERY2025 and ERY2024 mutations were observed in five and three isolates, respectively. The high presence of resistance to macrolides and quinolones, which are used to treat campylobacteriosis in humans, highlights the need for proper antimicrobial surveillance and control measures.

Keywords: *Campylobacter* species, erythromycin, ciprofloxacin, in vitro resistance, MAMA-PCR

İletişim adresi: Gizem Ekiz. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
e-posta: ekizgizem@gmail.com

Received/Geliş: 05.02.2024 Accepted/Kabul: 24.02.2024 Published Online/Online Yayın: 30.04.2024

Atf/Cite as: Çetin G, Ekiz G, Akyön Yılmaz Y. Dışkı örneklerinden izole edilen *Campylobacter* türlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve makrolid direncinin genotipik yöntemlerle saptanması. ANKEM Derg. 2024;38(1):12-17.

GİRİŞ

Campylobacter türleri kıvrık, hareketli, mikroaerofilik gram negatif basillerdir. Zoonotik bir hastalık olan kampilobakteriyozu neden olurlar ve tüm yaş gruplarını etkileyebilirler^(4,21). Kontamine su, süt, et ürünleri, özellikle kümes hayvanları ve ürünlerinin tüketimi, hayvan dışkı teması ile bulaş olmaktadır⁽¹³⁾.

Campylobacter türleri ile gelişen enfeksiyon hastalıklarında 1-7 günlük inkübasyon süresinden sonra diyare, ateş, karın ağrısı, bulantı gibi semptomlar ortaya çıkar ve genellikle kendi kendini sınırlar. Ancak bazı durumlarda; reaktif artrit ve Guillain-Barré Sendromu gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilir⁽²³⁾. Bu enfeksiyonlar, ileri yaşlarda ve immün yetmezliği olan hastalarda bakteriyemi ile seyredebilir. Kanlı diyaresi ve yüksek ateşi olan, kliniğinde iyileşme görülmeyen hastalar ile immün yetmezliği olanlarda antibiyotik tedavisi gereklidir⁽¹²⁾. Bununla birlikte; *Campylobacter* türlerinde penisilinlere, sefalosporinlerin çoğuna, trimetoprim/sülfametoksazole, rifampisine ve vankomisine karşı intrinsik direnç tanımlanmıştır^(3,6). Makrolidler ve florokinolonlar *Campylobacter* türlerinin neden olduğu gastroenterit olgularında yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir⁽⁷⁾. Ancak, günümüzde *Campylobacter* kaynaklı gastroenteritin tedavisinde kullanılan bu antibiyotiklerde artan direnç oranları önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir^(10,15,16).

Campylobacter türlerinde makrolid direncinin 23S rRNA mutasyonu veya bu bölgede oluşan proteinlerdeki değişiklikler ile ribozomdaki hedef bağlanma bölgesinin modifikasyonu sonucu geliştiği gösterilmiştir⁽²⁵⁾. *Campylobacter* türlerinin kromozomu 23S rRNA geninin üç kopyasını içerir ve makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisine dirençli izolatlarda genellikle tüm kopyalar makrolid direnci ile ilişkili mutasyonları taşırlar. Bu direncin gelişimine neden olan en yaygın mutasyon 23S rRNA geninin üç kopyasında da 2074 ve 2075 pozisyonunda bulunan adenin rezidülerindeki baz substitüsyonudur⁽²⁰⁾. A2074C, A2074G ve A2075G mutasyonları *Campylobacter coli* ve *Campylobacter jejuni* bakterilerinde makrolidlere karşı yüksek derece dirençten sorumludur⁽¹⁹⁾. Bu mutasyonların yanı sıra L4 ve L22 ribozomal proteinlerin modifikasyonu ve dışa atım pompaları direnç gelişiminde rol oynayabilir⁽¹⁷⁾.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, gastroenterit olgularından izole edilen *Campylobacter* türlerinde in vitro antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve makrolid direncinin genotipik yöntemler ile tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ağustos 2014 – Ağustos 2019 tarihleri arasında *Campylobacter* kültürü istemi ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen dışkı örneklerinden elde edilen *Campylobacter* izolatları dahil edilmiştir.

Dışkı örneklerinden *Campylobacter* türlerinin izolasyonu amacıyla, sefoperazon, amfoterisin B ve teikoplanin (CAT supplement, Oxoid SR174, İngiltere) ilave edilmiş seçici besiyeri (Kan içermeyen *Campylobacter* seçici besiyeri, modifiye CCD Agar-Preston, Oxoid CM739, İngiltere) kullanılmıştır. Örneklerin besiyerine ekilmesinden sonra, kültürler 42°C'de mikroaerofilik ortamda (%8-10 CO₂, %5-6 O₂, %80-85 NO₂, %98 nem) (Anaerocult C, Merck, Almanya), 72 saat inkübe edilmiştir. Üreyen şüpheli kolonilere Gram boyama, oksidaz testi, katalaz testi uygulanmıştır. Gram boyamada negatif boyanan, şekil olarak martı kanadına benzeyen, spiral şekilli, S ve/veya virgül görünümünde, katalaz ve oksidaz testleri pozitif olan bakterilerin tümünün termofilik *Campylobacter* cinsi olarak ön tanımlaması yapılmıştır. Tür düzeyinde tanımlamaları ise Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyonu-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization-Time-Of-Flight Mass Spectrometry; MALDI-TOF MS) yöntemiyle (Bruker, Almanya) gerçekleştirilmiştir. İzolatlar, -80°C'de derin dondurucuda %10 gliserol içeren beyin kalp infüzyon sıvı besiyerinde stoklanmış ve çalışma öncesi tekrar aynı şartlarda canlandırılmıştır. Her hastanın bir örneğinden elde edilen tek bir izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Antibiyotik Duyarlılık Testi

Tür düzeyinde *C. jejuni* ve *C. coli* olarak tanımlanan izolatların eritromisin ve siprofloksasine duyarlılıkları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi, (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton “fastidious” agar (Mueller-Hinton sıvı besiyeri + %5 lize at kanı ve 20 mg/L β -NAD, Becton Dickinson) kullanılarak saptanmıştır. In vitro duyarlılık testinde, eritromisin (15 μ g) ve siprofloksasin (5 μ g) (Oxoid, İngiltere) antibiyotik diskleri kullanılmıştır.

Moleküler Analiz

Üretilmiş ve tiplendirilmiş *Campylobacter* izolatları 500 μ l Tris-EDTA tamponunda -20°C’de DNA izolasyonu yapılan kadar bekletilmiştir. *Campylobacter* izolatlarında DNA izolasyonu, QIAamp DNA Mini Kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzole edilen DNA’da kalite ve miktar tayini spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır. Tayin öncesi spektrofotometreyi kalibre etmek için boş TAE (Tris-asetat-EDTA) veya AE (Asetat-EDTA) tamponu kullanılmıştır. DNA konsantrasyonu 10 ng/ μ l’nin üstünde ise örnek işleme alınmıştır.

MAMA Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

MAMA PZR yönteminde MgCl₂, dNTP, Taq polimeraz, PCR tamponu (10 mM Tris-HCl, 1.5 mM MgCl₂, 50 mM KCl, pH 8.3), bakteriden izole edilmiş genomik DNA ve 23S rRNA, ERY2025 ve ERY2024 mutasyonlarını saptamak için özgül primerler kullanılmıştır. Kullanılan primerler Tablo 1’de sunulmuştur. PZR 94°C’de 5 dakika; sonra 30 döngü şeklinde 94°C’de 30 saniye, 59°C’de 30 saniye, 72°C’de 45 saniye; son olarak 72°C’de 5 dakika protokolü ile termal döngü cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PZR ürünleri elektroforezle etidyum bromür ile boyanmış, %2’lik agaroz jelde görüntülenerek değerlendirilmiştir.

Tablo 1. MAMA Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan primerler.

Primer	Baz dizilimi 5’-3’	Kaynak
23SRNA-F	5’- TTAGCTAATGTTGCCCG-TACCG – 3	26
23SRNA-R	5’- AGCCAACCTTTGTAAGCCTCCG – 3	26
ERY2075-R	5’- TAG-TAAAGGTCCACGGGGTCGC – 3	26
ERY2074-R	5’- AGTAAAGGTCCACGGGGTCTGG – 3	26

Çalışmada, fenotipik ve moleküler testlerin uygulanmasında kontrol suş olarak *C. jejuni* ATCC 33560 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde *Campylobacter* kültür istemi ile laboratuvara gönderilen 621 dışkı örneğinde üreyen 65 *Campylobacter* çalışmaya dahil edilmiştir. MALDI-TOF MS yöntemi ile bunların 60’ı *C. jejuni* ve beşi *C. coli*, olarak (skor>2.00) tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen beş *C. coli* izolatının dördü siprofloksasin ve eritromisine dirençli, biri ise her iki antibiyotiğe de duyarlı bulunmuştur. Altmış *C. jejuni* izolatının 46’sının siprofloksasine, yedisinin eritromisine dirençli oldukları tespit edilmiştir. Çalışmamız sonucunda 65 *Campylobacter* izolatında siprofloksasin direnç oranı %76.92, eritromisin direnç oranı %16.92 olarak belirlenmiştir. İzolatlarımızda siprofloksasin direnci eritromisinden daha yüksek oranda saptanmıştır.

MAMA PZR yöntemi ile eritromisinin 23S rRNA 2074 ve 2075 pozisyonunda bulunan adenin rezidülerindeki baz substitüsyonu çalışılan izolatların 11’inde 23S rRNA, ERY2074 ve/veya ERY2075 substitüsyon saptanmıştır. Bu izolatların üçünde hem ERY2074 ve hem de ERY2075 pozisyonunda bulunan adenin rezidülerindeki baz substitüsyonu tespit edilirken, beşinde tek başına ERY2025 bölgesinde, üçünde de tek başına ERY2024 bölgesinde substitüsyon saptanmıştır. İzolatların eritromisine in vitro direnç durumları ve moleküler mekanizması Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. *Campylobacter* türlerinde in vitro eritromisin direnci ve moleküler mekanizması (n).

İzolatlar	İn vitro direnç Eritromisin	Mutasyon bölgesi saptanan izolat		
		ERY2074	ERY2075	ERY2074 ve ERY2025
<i>Campylobacter jejuni</i> (n=60)	7	1	4	2
<i>Campylobacter coli</i> (n=5)	4	2	1	1

TARTIŞMA

Gıda kaynaklı olan *Campylobacter* enfeksiyonları için en önemli bulaş yolu kontamine et, süt ve suyun tüketilmesidir. Bunun yanı sıra evcil hayvanlar, vahşi kanatlılar ve vahşi hayvanlar da enfeksiyon kaynağıdır⁽⁴⁾. *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* ve *Campylobacter upsaliensis* genel olarak tüm dünyada gastroenteritlerin önemli etkenleri arasındadır, *C. jejuni* ve *C. coli* en yaygın patojenik türlerdir⁽²²⁾.

Çalışmamızda da dışkı örneklerinden elde ettiğimiz 65 izolatın 60'ı *C. jejuni* (%92.3), beşi *C. coli* (%7.6) olarak tanımlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçların gerek ülkemizde gerekse dünyada yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Kayman ve ark.⁽¹⁴⁾ dışkı örneklerinde sırası ile %85 ve %15 oranında *C. jejuni* ve *C. coli* izole etmişlerdir. Eryıldız ve ark.⁽⁵⁾ da dışkı örneklerinde *C. jejuni* ve *C. coli* izolasyonunu sırası ile %96.4 ve %3.6 oranında bildirmişlerdir. Otsuka ve ark.'larının⁽¹⁸⁾ yaptığı çok merkezli bir çalışmada gastroenterit etkeni olan *Campylobacter* türleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve %90.5 oranında gastroenterit tablosunda *C. jejuni* etken olarak saptanmıştır. Gao ve ark.'nın⁽⁸⁾ Çin'de 2012-2019 yılları arasında yaptıkları sürveyans programı kapsamında da dışkı kültürlerinden *C. jejuni* ve *C. coli* izolasyonunu %85.4 ve %14.59 oranında saptanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Campylobacter kaynaklı enfeksiyonlar genellikle kendini sınırlamaktadır. Ancak, uzun süren gastroenteriti olan ve altta yatan hastalığı olan olgularda antibiyotik tedavisi gereklidir. *Campylobacter* türlerinin enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle florokinolonlar ve makrolidler tercih edilmektedir^(19,20,25). Son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere *C. jejuni*'nin birden çok antibiyotiğe direnç geliştirdiği gözlenmektedir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda, merkezimizde izole edilen *Campylobacter* türlerinin siprofloksasin ve eritromisin direnç profilleri fenotipik olarak araştırılmıştır ve izolatlarımızın siprofloksasin direnç oranı %76.92, eritromisin direnç oranı ise %16.92 olarak saptanmıştır. Önceki çalışmalarda *Campylobacter* türlerinde siprofloksasin ve eritromisin için farklı direnç oranları bildirilmiştir^(3,5,6,7,8,14,15,17). Florokinolonların hayvancılıkta, özellikle büyüme faktörü olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte dirençte hızlı bir artış saptanmıştır⁽¹²⁾. Wang ve ark.⁽²⁴⁾ Tayvan'da, *C. jejuni* izolatlarında, siprofloksasin direncini %90.2 oranında tespit etmişlerdir. A.B.D. ve Kanada'da *C. jejuni* izolatlarında siprofloksasin direnç oranı, daha düşük olup %19-47 arasındadır⁽⁶⁾. Tüm dünyadan rapor edilen siprofloksasin direnç oranları ise %25 ile %90 arasında değişmektedir^(1,17,18,25,27). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da yüksek oranda siprofloksasin direnci saptanmıştır^(5,17). Çalışmamızda tespit edilen direnç oranı da literatürde bildirilen yüksek direnç oranları ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda %16.92 eritromisin direnç oranı saptanmıştır. Bu oran ülkemizden bildirilen direnç oranlarına göre daha yüksek, literatürde %12-76 aralığında bildirilen çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur^(5,8,9,14,24). *Campylobacter* türlerinde eritromisin direnci ülkemizde %3.7-6.3 oranları arasında^(5,14); literatürde farklı ülkelerde %4 ile %50 arasında bildirilmiştir^(6,8,9,18,24). Bu oran A.B.D ve Kanada'da %10 veya daha düşüktür. Avrupa, Asya ve Avustralya'da da eritromisin direnci düşük oranlardadır⁽⁶⁾.

Genel olarak eritromisin direnci, *C. coli* izolatlarında *C. jejuni* izolatlarına göre daha yüksek oranlarda tespit edilmektedir⁽⁶⁾. Çalışmamızda test edilen *C. coli* izolatu sayısı az olsa da, beş *C. coli* izolatının dördü eritromisine dirençli bulunmuştur. Bu oran *C. jejuni* izolatlarında %11.6'dır. Garcia-Fernandez ve ark.⁽⁹⁾, *C. coli*'de %76, *C. jejuni*'de %7 eritromisin direnci saptamışlardır. Ayrıca, çalışmamızda siprofloksasin direnç oranları eritromisin direnç oranlarından yüksek bulunmuştur. Ancak, sadece eritromisin direnci moleküler olarak araştırılmıştır. Literatürde makrolid ve florokinolon direnci karşılaştırıldığında makrolid direncine neden olan mutasyon frekansının florokinolon direncine neden olan mutasyonların frekansından yaklaşık 10000 kat daha düşük olduğu ve buna bağlı makrolid direnç oranlarının florokinolon direnç oranlarından daha düşük olabileceği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bu veriler bizim çalışmamız ile uyumludur.

Campylobacter türlerinde makrolid direnci, 23S rRNA üzerindeki ribozomal proteinlerin modifikasyonu ve bu bölgede şekillenen nokta mutasyonu (ERY2074ve ERY2075 mutasyonları) sonucu gözlenebilmektedir^(2,6,26). Çalışmamızda eritromisin dirençli 11 *Campylobacter* izolatında MAMA-PZR ile; ERY2074 mutasyonuna üç izolatta, ERY2075 mutasyonuna beş izolatta rastlanırken, üç izolatta ise ERY2074 ve ERY2075 mutasyonu birlikteliği tespit edilmiştir. Alonso ve ark.'nın⁽²⁾ bildirdiği çalışmada, insan, gıda ve hayvan kaynaklı 20 *C. jejuni* izolatının 17'sinde eritromisin direnci tespit edilmiş, MAMA-PZR ile izolatların tamamında ERY2075 mutasyonu gözlenirken; ERY2074 mutasyonuna rastlanmamıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da MAMA-PZR ile eritromisin dirençli iki *C. jejuni* suşunda, ERY2074 ve ERY2075 mutasyonu saptanmamıştır⁽¹¹⁾. Çalışmamızda in vitro eritromisin direnci gözlenen tüm izolatlarda MAMA-PZR ile mutasyon tespit edilebilmiştir. Ancak *erm(B)* geni varlığı ve makrolid direncinden sorumlu olabilecek diğer mekanizmalar, 23sRNA nokta mutasyonu saptanamayan eritromisin dirençli izolatlarda, dirençten sorumlu olabilir.

Sonuç olarak, *Campylobacter* türlerinde tedavide yaygın kullanılan siprofloksasin ve eritromisine, bu antibiyotiklerin hayvancılıkta kullanımının artması, antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ile ilişkili olarak direnç artmaktadır. Günümüzde hem gelişmekte hem de gelişmiş olan ülkelerde önemli problemidir. Hastanemizden izole edilen *C. jejuni* ve *C. coli* izolatlarında yüksek siprofloksasin direnci saptanmıştır. İzolatların direnç durumunun belirlenmesi hastanemizde *Campylobacter* türleri ile gelişen enfeksiyonlarda karşılaşılan direnç sorununun etkili şekilde yönetilmesine katkı sağlayacaktır. Ülkemizdeki diğer hastanelerde de *Campylobacter* türlerinin duyarlılık profillerinin belirlenmesi, o hastanede tedavi gerektiren *Campylobacter* enfeksiyonlarında seçilebilecek antibiyotikler hakkında ön bilgi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aarestrup FM, Engberg J. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. *Vet. Res.* 2001;32(3-4):311-21. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001127>
2. Alonso R, Mateo E, Churrua E, et al. MAMA-PCR assay for the detection of point mutations associated with high-level erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains. *J Microbiol Methods.* 2005;63(1):99-103. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2005.03.013>
3. Blaser M, Engberg J. Clinical Aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections, "Nachamkin I, Szymanski CM (eds). *Campylobacter, 3.baskı*" kitabında s.99-121, ASM Press, Washington (2008). <https://doi.org/10.1128/9781555815554.ch6>
4. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human campylobacteriosis in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(3):237-43. <https://doi.org/10.3201/eid0803.010233>
5. Eryıldız C, Sakru N, Kuyucuklu G. Investigation of antimicrobial susceptibilities and resistance genes of *Campylobacter* isolates from patients in Edirne, Turkey. *Iran J Public Health.* 2022;51(3):569-77. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i3.8933>
6. Fitzgerald C, Whichard J, Nachamkin I. Diagnosis and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. "Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ (eds). *Campylobacter, 3.baskı*" kitabında s.227-243, ASM Press, Washington (2008) <https://doi.org/10.1128/9781555815554.ch12>
7. Fliegelman RM, Petrak RM, Goodman LJ, Segreti J, Trenholme GM, Kaplan RL. Comparative in vitro activities of twelve antimicrobial agents against *Campylobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;27(3):429-30. <https://doi.org/10.1128/aac.27.3.429>
8. Gao F, Tu L, Chen M, et al. Erythromycin resistance of clinical *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Shanghai, China. *Front Microbiol.* 2023;14:1-12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.114558>
9. García-Fernández A, Dionisi AM, Arena S, et al. Human campylobacteriosis in Italy: emergence of multi-drug Resistance to ciprofloxacin, tetracycline, and erythromycin. *Front Microbiol.* 2018;9(1906):1-8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01906>
10. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, et al. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(6):1102-9. <https://doi.org/10.3201%2F1006.030635>

11. Hızlısoy H, Kılıç H. Broiler karkaslarından izole edilen *Campylobacter jejuni* izolatlarının makrolid, kinolon ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı direnç durumu. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.* 2015;12(2):81-92. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ercivet/issue/25187/281578>
12. Johnson TJ, Shank JM, Johnson JG. Current and Potential Treatments for Reducing *Campylobacter* Colonization in Animal Hosts and Disease in Humans. *Front Microbiol.* 2017;8:487. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00487>
13. Kaakoush NO, Castano-Rodriguez N, Mitchell NM, Man SM. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection, *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):687-720. <https://doi.org/10.1128/cmr.00006-15>
14. Kayman T, Abay S, Hızlısoy H. *Campylobacter* Türlerinin Fenotipik Yöntemler ve Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):230-9. <https://doi.org/10.5578/mb.4532>
15. Kurincic M, Botteldoorn N, Herman L, Smole Mozina S. Mechanisms of erythromycin resistance of *Campylobacter* spp. isolated from food, animals and humans. *Int J Food Microbiol.* 2007;120(1-2):186-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.03.012>
16. Lindmark H, Harbom B, Thebo L, et al. Genetic characterization and antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from meats, water, and humans in Sweden. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(2):700-6. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.2.700-706.2004>
17. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, et al. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 2009;4(2):189-200. <https://doi.org/10.2217/17460913.4.2.189>
18. Otsuka Y, Hagiya H, Takahashi M, et al. Clinical characteristics of *Campylobacter* bacteremia: a multicenter retrospective study. *Sci Rep.* 2023;13:647-53. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27330-4>
19. Paton JH, Reeves DS. Fluoroquinolone antibiotics: Microbiology, pharmacokinetics and clinical use. *Drugs.* 1988; 36(2):193-228. <https://doi.org/10.2165/00003495-198836020-00004>
20. Pfister P, Jenni S, Poehlsgaard J, et al. The structural basis of macrolide-ribosome binding assessed using mutagenesis of 23S rRNA positions 2058 and 2059. *J Mol Biol.* 2004;342(5):1569-81. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.07.095>
21. Rivera-Mendoza D, Martínez-Flores I, Santamaría R, Lozano L, Bustamante V. Genomic analysis reveals the genetic determinants associated with antibiotic resistance in the zoonotic pathogen *Campylobacter* spp. distributed globally. *Front Microbiol.* 2020;11:513070. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.513070>
22. Sheppard SK, Dallas JF, MacRae M, et al. *Campylobacter* genotypes from food animals, environmental sources and clinical disease in Scotland 2005/6. *Int J Food Microbiol.* 2009;134(1-2):96-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.02.010>
23. Skarp CPA, Hanninen ML, Rautelin HK. *Campylobacteriosis*: the role of poultry meat. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(2):103-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.019>
24. Wang S, Huang F, Wu C, Tang K. Clinical significance of erythromycin-resistant *Campylobacter jejuni* in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(1):63-6. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.012>
25. Wiczorek K, Osek J. Antimicrobial Resistance Mechanisms among *Campylobacter*. *Biomed Res Int.* 2013;340605:1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/340605>
26. Yan M, Sahin O, Lin J, Zhang Q. Role of the Cme ABC efflux pump in the emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* under selection pressure. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(6):1154-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl412>
27. Zirnstein G, Li Y, Swaminathan B, Angulo F. Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* isolates: Detection of *gyrA* resistance mutations by mismatch amplification mutation assay PCR and DNA sequence analysis. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3276-80. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.10.3276-3280.1999>