



Araştırma Makalesi

Aydın İlinde Bulunan Yumurtacı Tavuklarda İndikatör Bakterilerin İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Gökhan Ege¹, Osman Kaya²

¹ Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Türkiye, ² Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Işıklı, Aydın, Türkiye

Ö Z E T

Öz bilgi/Amaç: Bu çalışmada Aydın ilindeki yumurtacı tavuk kümeslerinden toplanan 200 adet kloakal svap örneğinden *Escherichia coli* ve Enterokok türleri ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Alınan örnekler soğuk zincir altında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Rutin Teşhis laboratuvarına getirilmiş ve besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Daha sonra 37 °C'de 24 saat inkubasyona bırakılmıştır. Yapılan Gram boyama sonrası Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler ayırt edilmiş ve izole edilen bu bakterilerin biyokimyasal yöntemlere göre identifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Antibiyotik duyarlılıklarının tespiti için disk difüzyon metodu kullanılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Alınan örneklerden 21 (% 10)'ünden *E. faecalis*, 24 (% 12)'ünden *E. faecium* ve 40 (% 20)'ından *E. coli* izolasyon ve identifikasyonu biyokimyasal ve karbonhidrat fermentasyon testlerine göre gerçekleştirilmiştir. Antibiyogram sonuçlarına göre *E. faecalis*'in tetrasiklin (% 78) ve kanamisine (% 90), *E. faecium*'un kanamisine (% 67), *E. coli*'nin ise penisilin-novobiosine (% 100) yüksek oranda dirençli olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, penisilin novobiosin, amoksisilin-klavulanik asit ve gentamisine *E. faecalis*'in, penisilin novobiosin ve amoksisilin-klavulanik asite *E. faecium*'un, florfenikol ve gentamisine karşı *E. coli* izolatlarının tamamının duyarlı oldukları sonucuna varılmıştır. *E. faecalis* enfeksiyonlarında penisilin-novobiosin, gentamisin ve amoksisilin- klavulanik asit, *E. faecium* enfeksiyonlarında penisilin-novobiosin ve amoksisilin- klavulanik asit, *E. coli* enfeksiyonlarda ise gentamisinin tercih edilmesi, karşılaşılan bakteriyel kökenli hastalıkların etkili bir şekilde tedavi edilmelerine olanak sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, bakteri izolasyonu, antibiyotik direnci

The Identification of Indicator Bacteria and Determination of Their Antibiotic Susceptibility in Laying Hens in Aydın Province

ABSTRACT

Background/Aim: The aim of this study was determination of isolation and antibiotic susceptibility of *E. coli* and Enterococcus species from 200 cloacal samples which were collected from hen laying poultry houses found in Aydın province.

Material and Method: The samples were brought to The Routine Diagnostic Laboratory of Microbiology Department, Veterinary Faculty, Adnan Menderes University under cold chain. Then was allowed to incubate for 24 hours at 37 °C. After that, Gram positive and Gram negative bacteria are separated by using Gram Staining and isolated bacterias were identified based on biochemical assays. Disc diffusion method was used for the detection of antibiotic susceptibilities.

Results and Conclusion: A total of 21 (10 %) *E. faecalis*, 24 (12 %) *E. faecium* and 40 (20 %) *E. coli* isolation and identification were made from a total, upon biochemical properties and carbohydrate fermentation tests. According to antibiogram test results it was revealed that, *E. faecalis* was highly resistant to tetracyclin (% 78) and kanamycin (% 90), *E. faecium* was highly resistant to kanamycin (% 67) and *E. coli* was highly resistant to penicillin novobiocin (% 100). Besides, it was revealed that *E. faecalis* was totally susceptible to penicillin novobiocin, amoxycillin clavulanic acid and gentamicin, *E. faecium* was totally susceptible to penicillin novobiocin and amoxycillin clavulanic acid, *E. coli* isolates were totally susceptible to florfenicol and gentamicin. Preference of penicillin-novobiocin, gentamicin and amoxycillin-clavulanic acid for *E. faecalis* infections, penicillin-novobiocin and amoxycillin-clavulanic acid for *E. faecium* infections and gentamicin for *E. coli* infections will allow the effective treatment for encountered bacterial infection.

Key Words: *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, bacteria isolation, antibiotic resistance

Correspondence: Osman Kaya, Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Işıklı, Aydın, Türkiye. E-mail: okaya@adu.edu.tr

Giriş

Patojenik mikroorganizmalar insanlarda ve hayvanlarda hastalıklara neden olabilmektedirler. Çok sayıda patojen bakterinin bulunması ve bunların düzensiz olarak saçılmalarından dolayı direkt tespit edilmeleri zordur. Bu amaçla indikatör bakteriler patojenlerin varlığını ortaya koyabilmek için kullanılmaktadırlar. Hayvanların bağırsak florasının doğal konakçısı olan indikatör bakteriler antibiyotiklere dirençlilik genlerinin zoonotik patojenlere aktarılmasına neden olabileceklerinden dolayı da önem arz etmektedirler. Ayrıca indikatör organizmalar analiz maliyetlerini ve karşılaşılabilecek karmaşıklıkları azaltmaktadırlar (Caprioli ve ark 2000). İndikatör mikroorganizmalar genel mikrobiyal indikatörler, fekal indikatörler, indeks ve model organizmalar olmak üzere üçe ayrılmaktadırlar. *E. coli*, kümes hayvanları, domuzlar, ruminantlar, köpekler, kediler, atlar ve tavşanlar gibi çeşitli evcil hayvan türlerinde enterit ve septisemiye yol açan en önemli patojenlerden biridir (Songer ve Post 2015). Bakteriyel kökenli kanatlı hastalıklar arasında kolibasilozun yaygın bir şekilde gözlenen hastalıklardan birisi olduğu bilinmektedir (Barnes ve ark 2008). Avrupa'daki yumurtacı tavuk çiftliklerinde 1990 yıllarında septisemiye bağlı ölümler sıklıkla görülen vakalardan olmuştur. (Vandekerchove ve ark 2004). *E. coli* kanatlı hayvanların intestinal florasının doğal konakçısı olsa da sadece bazı APEC (Avian Patojenik *E. coli*) suşları hastalık oluşturma yeteneğine sahiptir. APEC'in neden olduğu çoğu hastalığın çevresel koşullar ve konağa bağlı şekillenen sekonder enfeksiyonlar oldukları bilinmektedir. Bu faktörler elimine edildiği takdirde kolibasilozun kümes hayvanlarında neden olabileceği ekonomik kayıpların büyük oranda azaltılabileceği düşünülmektedir (Dho-Moulin ve Fairbrother 1999). *E. coli*'nin serolojik sınıflandırılmasında lipopolisakaritteki O antijeni ile flagelladaki H antijeni esas alınmaktadır. O antijeni serogrubu, H antijeni ise serotipi belirtmektedir. Ayrıca sınıflandırma için kapsüler antijen (K) de kullanılmaktadır (Songer ve Post 2015). Kanatlıların kolibasilozis enfeksiyonlarında genellikle O antijeninin O1, O2 ve O78 serogrupları sıklıkla izole edilen serogruplar olmuşturlar (Dho-Moulin ve Fairbrother 1999). Patojenik *E. coli* türleri enfeksiyon tipine göre intestinal ve ekstraintestinal *E. coli* patotipleri olarak ayrılmaktadır. Diyareye neden olan intestinal patojenik *E. coli* (IPEC)'ler, enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enteroinvazif *E. coli* (EIEC) ve enteroaggregatif *E. coli* (EAEC) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Ekstraintestinal patojenik *E. coli* türleri ise kendi içine üropatojenik *E. coli* (UPEC), septisemiye neden olan *E. coli* (SePEC), yeni doğanlarda menenjitte neden olan *E. coli* (NMEC) ve kanatlı patojenik *E. coli* (APEC) olarak ayrılırlar (Köhler ve Dobrindt 2011). *Enterococcus* spp. dünya genelinde yayılım gösteren evcil hayvanlarda enterit, septisemi, mastitis, solunum ve **üriner** sistem hastalıklarına neden olan bakteriler olarak bilinmektedirler. (Songer ve Post 2015). *E. faecalis* ve *E. faecium* fermantasyon yoluyla laktik asit üreten bakteri olduklarından bazı peynirlerin üretiminde starter kültür olarak gıda sanayisinde kullanılmaktadırlar. Enterokoklar gıda endüstrisinde kullanılan ısıtma, kurutma, dondurma gibi işlemler ve dezenfektanlara karşı dirençlidirler. Bu sebepten dolayı özellikle işlem görmüş gıdalarda koliform bakterilere göre daha iyi bir fekal kontaminasyon indikatörü özelliğine sahiptirler. Kanatlılarda sıklıkla izole edilen Enterokok türleri mannitol, sorbitol, L-arabinoz, sükroz ve rafinoz fermentasyon özellikleri ile kristal viyole ihtiva eden MacConkey agar da ürememeleri ile ayrılmaktadırlar (Wages 1998). Geçmişte yem katkı maddesi olarak yumurtacı ve etlik piliç yemlerine katılan antibiyotikler bağırsak bütünlüğünün sağlanması ve modern hibritlerin genetik potansiyellerinden maksimum seviye de yararlanılması amacıyla kullanılmaktadırlar (Bozkurt ve ark 2008). İlk kez Starr ve Reynolds (1951), deneysel amaçlı streptomisin ihtiva eden yem karması ile beslenen hindilerde

antibiyotik direncinin olduğunu bildirmişlerdir. Barnes (1958), tetrasiklinlerin büyüme faktörü olarak kullanılmasına bağlı olarak tavuklarda antibiyotik direncinin olduğunu belirtmiştir. Hayvanlardan insanlara antibiyotik dirençliliğinin aktarılabileceğini ise ilk kez Swann (1969) bildirmiştir. Antibiyotiklerin çok uzun bir süre bilinçsizce yem katkı maddesi olarak kullanılmaları dirençli bakterilerin gelişebileceği ve hastalıkların tedavisinde antibiyotiklerin yetersiz kalacağı düşüncesinin oluşmasına neden olmuştur (Castanon 2007). Avrupa Birliği Komisyonu artan antibiyotik direncine bağlı olarak büyümeyi ve performansı destekleyici olarak hayvan yemlerinde kullanılan antibiyotiklerin 1 Ocak 2006 yılından itibaren kullanımını yasaklamıştır. Ülkemizde ise antibiyotiklerin kullanımı 21 Ocak 2006 tarih ve 26056 sayılı resmi gazetede yayımlanan tebliğe (No: 2006/1) göre tamamen yasaklanmıştır. Bu çalışmada, bağırsak florasının doğal konakçı ve indikatör bakteri olan *E. coli*, *E. faecium* ve *E. faecalis* türlerinin izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi hedeflenmiştir. *E. coli*, *E. faecium* ve *E. faecalis* intestinal sisteme kolonize olabilmeleri, dışıyla çevreye saçılabilmeleri ve insan sağlığı açısından da risk oluşturabilmeleri açısından önem arz etmektedirler. Bu sebepten dolayı gelişen kanatlı sektöründe karşılaşılabilecek bakteriyel kökenli enfeksiyonlarda tedavi amaçlı doğru antibiyotiklerin seçilmesi üzerinde hassasiyetle durulması gereken bir durumdur.

Materyal ve Metot

Örnekler

Araştırmada Aydın ilindeki 5 farklı yumurtacı tavuk kümesinden alınan 200 adet kloakal svap örneği Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Rutin Teşhis laboratuvarına getirilmiş ve besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Araştırmanın yapılması açısından Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 12.08.2014 tarihi ve VI. Oturum 64583101/2014/092 sayılı karara göre sakınca görülmemiştir.

E. coli ve *Enterococcus* türlerinin İzolasyon ve İdentifikasyonu

Toplanan numuneler, % 5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek 37°C'de 24 saat inkube edilmiştir. Kanlı agarda üreyen kolonilerden öze ile alınarak Enterococcosel agara ekim yapılmış ve 37°C'de 24 saat inkube edilmiştir. EMB ve Enterococcosel agarda üreyen kolonilerden preparatlar hazırlanarak Gram boyama yapılmıştır. Boyama sonucunda belirlenen Gram negatif basillerin olduğu kolonilere İndol, Metil kırmızısı, Voges Proskauer ve Simons Citrate testleri uygulanmıştır. Gram pozitif kokların bulunduğu kolonilere ise katalaz ve Piroolidonil Arilamidaz (PYR) testi yapılmıştır. Enterokok türlerinin ayrımı için ise mannitol, sorbitol ve L arabinoz fermentasyon testleri uygulanmıştır (Winn ve ark 2006).

Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Antibiyotik duyarlılık testinde Müeller-Hinton Agar kullanılarak disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde penisilin-novobiosin, tetrasiklin, enrofloksasin, trimetoprim-sulfometoksazol, florfenikol, amoksisilin-klavulanik asit, gentamisin ve kanamisin antimikrobiyel ajanlarını ihtiva eden diskler kullanılmıştır. İdenfiteyi edilen kültürlerin saf kültürlerinden bir öze dolusu alınarak 5 ml Brain-Heart Broth sıvı besiyerine inokulasyon yapıldıktan sonra besiyerleri 37°C'de 24 saat inkubasyona bırakılmıştır. İnkubasyon sonrası antibiyotik disklerinin etrafındaki inhibisyon zon çapları ölçülmüş ve bakteriyel etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir (CLSI 2012).

Tablo 2: Bakteriyel izolatların antibiyotik duyarlılık oranları
Table 2: The antibiotic susceptibilities of the bacterial isolates

Antibiyotikler	<i>E. faecalis</i> (n=21)			<i>E. faecium</i> (n=24)			<i>E. coli</i> (n=40)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penisilin-novobiosin	21	-	-	24	-	-	-	-	40
Tetrasiklin	5	-	16	15	4	5	30	-	10
Enrofloksasin	10	6	5	14	7	3	32	4	4

Bulgular

Toplam 200 adet kloakal svap örneğinin 21 (% 10) adedinden *E. faecalis*, 24 (% 12) adedinden *E. faecium* ve 40 (% 20) adedinden *E. coli* izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Örneklerde bulunan toplam bakteri sayısı Tablo 1'de gösterilmiştir.

İzolasyon sonrası yapılan antibiyogram sonuçlarına göre *E. faecalis*'in tetrasiklin (% 78) ve kanamisine (% 90), *E. faecium*'un kanamisine (% 67), *E. coli*'nin ise penisilin-novobiosine (% 100) yüksek oranda dirençli olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonunda penisilin novobiosin, amoksisilin-klavulanik asit ve gentamisine *E. faecalis*'in, penisilin-novobiosin ve amoksisilin-klavulanik asite *E. faecium*'un, florfenikol ve gentamisine karşı *E. coli* izolatlarının tamamının duyarlı oldukları sonucuna varılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Gelişen antibiyotik dirençliliğinin halk sağlığı açısından önemli bir sorun olduğu bilinen bir gerçektir. Gıdalar aracılığıyla hayvanlardan insanlara dirençli bakterilerin geçebileceği ile ilgili birçok hipotez ortaya atılmıştır (Harisberger ve ark 2010).

Antibiyotik dirençliliği ile ilgili geçmişten günümüze birçok çalışma yapılmıştır. Chen ve ark (2014), Çin' in 17 farklı şehrindeki yumurtacı kümeslerde yürüttükleri bir çalışmada 1993-2013 yılları arasında enfekte kümeslerden karaciğer, dalak, kan

ve dışkı örnekleri olarak *E. coli*'yi izole etmeye çalışmışlar ve elde ettikleri pozitif izolatların farklı antibiyotiklere olan dirençliliklerini belirlemeye çalışmışlardır. Çalışma sonunda *E. coli*'nin ampisiline % 77.2 ve piperasiline % 30, tetrasikline % 90.6, gentamisine % 32.4, trimetoprim-sulfometoksazole ise % 76.9 oranında dirençli oldukları sonucuna varılmıştır (Chen ve ark 2014).

Antibiyotik dirençliliği ile ilgili yapılan bir başka çalışmada Yang ve ark (2004), 71 adet tavuktan karaciğer örnekleri almışlardır. Araştırmacılar karaciğer örneklerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarının tamamının tetrasiklinlere dirençli olduğunu, trimetoprim-sulfometoksazol, enrofloksasin, gentamisin ve streptomisine dirençliliğinin sırasıyla % 63, % 90, % 30 ve % 80 olduğunu bildirmişlerdir. Amoksisilin-klavulanik asite ise bütün izolatların duyarlı olduklarını belirtmişlerdir (Yang ve ark 2004).

Bogaard ve ark (2002), yapmış oldukları bir çalışmada etlik ve yumurtacı kümesleri Enterokok türlerini izole etmeye çalışmışlardır. Araştırmacılar almış oldukları örneklerde Enterokok türlerini tanımlayarak yumurtacı piliçlerin % 96'sının, etlik piliçlerin % 100'ünün Enterokok türleri yönünden pozitif olduğunu belirtmişlerdir.

Miles ve ark (2006), tavuklar ile yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri *E. coli* izolatlarının antibiyotik dirençliliklerini belirlemeye çalışmışlardır. İzolatların % 71.6 oranında

Tablo 2: Bakteriyel izolatların antibiyotik duyarlılık oranları
Table 2: The antibiotic susceptibilities of the bacterial isolates

Antibiyotikler	<i>E. faecalis</i> (n=21)			<i>E. faecium</i> (n=24)			<i>E. coli</i> (n=40)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penisilin-novobiosin	21	-	-	24	-	-	-	-	40
Tetrasiklin	5	-	16	15	4	5	30	-	10
Enrofloksasin	10	6	5	14	7	3	32	4	4
Trimetoprim-Sulfometoksazol	16	-	5	16	-	8	30	-	10
Florfenikol	18	3	-	16	8	-	40	-	-
Amoksisilin-klavulanik asit	21	-	-	24	-	-	36	4	-
Gentamisin	21	-	-	20	-	4	40	-	-
Kanamisin	-	2	19	4	4	16	30	-	10

S: Duyarlı

I: Orta derecede duyarlı

R: Dirençli

S: Susceptible

I: Intermediate susceptible

R: Resistant

enrofloksasine, % 17.6 oranında ise tetrasiklinlere duyarlı olduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca bütün izolatların gentamisine % 100 oranında duyarlı olduklarını bildirmişlerdir.

EFSA (2015), Avrupa ülkelerinde *E. coli*, *E. faecalis* ve *E. faecium*'un farklı antibiyotiklere karşı direçliliklerini hazırlamış oldukları bir raporda sunmuştur. Bu rapora göre Fransa'daki kümeslerde *E. coli*'nin gentamisin, tetrasiklin ve streptomisine direçlilikleri sırasıyla % 1, % 65.8, % 36.8, Almanya'da % 8.3, % 35.2, %54.4, İsviçre'de % 0.5, % 23.8, % 15.3, Norveç'de % 2.2, % 7, % 0 olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada ise *E. faecalis*'in penisilin-novobiosine duyarlılığı % 100, tetrasikline % 24, enrofloksasine % 48, trimetoprim-sulfometoksazole % 76, florfenikole % 86, amoksisilin-klavulanik asite % 100, gentamisine % 100 duyarlı bulunmuş ve kanamisinine ise *E. faecalis*'in % 90 dirençli olduğu sonucuna varılmıştır. *E. faecium*'un penisilin-novobiosine % 100, tetrasikline % 63, enrofloksasine % 58, trimetoprim-sulfometoksazole % 67, florfenikole % 67, amoksisilin-klavulanik asite % 100, gentamisine % 83 ve kanamisinine % 17 duyarlı olduğu sonucu elde edilmiştir. *E. coli*'nin tetrasikline % 75, enrofloksasine % 80, trimetoprim-sulfometoksazole % 75, florfenikole % 100, amoksisilin-klavulanik asite % 90, gentamisine % 100 ve kanamisinine % 75 duyarlı bulunurken, penisilin-novobiosine ise % 100 dirençli olduğu belirlenmiştir. Miles ve ark (2006)'nın bulgularının bizim çalışmamız da elde edilen sonuçlar ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır.

EFSA (2015)'nin sunmuş olduğu raporda da Fransa, Almanya, İsviçre ve Norveç de *E. coli* suşlarının gentamisine direçlilikleri sırasıyla % 1, % 8.3, % 0.5, % 2.2'dir. Bizim çalışmamızda da elde edilen bütün izolatlar gentamisin'e duyarlı bulunmuştur ve Fransa, Almanya, İsviçre ve Norveç'deki sonuçlarla benzerlik gösterdiği görülmektedir. Tetrasikline karşı saptanan direçlilik ise Fransa'da % 65.8, Almanya'da %35.2, İsviçre'de % 23.8, Norveç'de ise % 7' dir. Bu çalışma sonunda da tetrasiklinlere direçlilik % 25 bulunmuştur ve İsviçre'deki sonuçların bizim çalışmamız ile benzerlik gösterdiği gözlenmektedir.

Bu çalışmada *E. faecium*'un tetrasikline direçliliği % 21 bulunmuş olup ve İsviçre'deki veriler (% 31 direçlilik) ile benzeşmektedir. Bu çalışmada *E. faecalis*'in ise tetrasikline direçliliği % 76 tespit edilmiş olup Hollanda'daki (% 80.5) bulgularla benzerlik gösterdiği görülmektedir.

E. coli, *E. faecalis* ve *E. faecium* kanatlı hayvanların intestinal sisteminin doğal konakçısı olmaları, dışkı ile çevreye saçılmaları ve antibiyotik direncini diğer bakterilere aktarabilmelerinden dolayı veteriner hekimlikte önem arz etmektedir. Sonuç olarak *E. faecalis*' in neden olduğu enfeksiyonlarda penisilin-novobiosin, gentamisin ve amoksisilin, *E. faecium*'da penisilin-novobiosin ve amoksisilin, *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda ise gentamisinin öncelikli olarak tercih edilmesi, karşılaşılan bakteriyel kökenli hastalıkların etkili bir şekilde tedavi edilmelerine olanak sağlayacaktır.

Teşekkür

Çalışma, Adnan Mendere Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından VTF-15007 kodlu proje olarak desteklenmiştir. Araştırma, Gökhan Ege'nin Doktora Tez Çalışmasından hazırlanmıştır.

Kaynaklar

- Barnes EM (1958). The effect of antibiotic supplements on the faecal streptococci (Lancefield group D) of poultry. *British Journal Veterinary*. 114: 333-344.
- Barnes HJ, Nolan LK, Waillancourt JP (2008). Colibacillosis. In: *Diseases of Poultry* (12 nd ed), Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA, pp: 691-732.

- Bogaard AE, Willems R, London N, Top J, Stobberingh EE (2002). Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49, 497-505.
- Bozkurt M, Küçükyılmaz K, Çatlı AU, Çınar M (2008). Growth Performance and Slaughter Characteristics of Broiler Chickens Fed with Antibiotic, Mannan Oligosaccharide and Dextran Oligosaccharide Supplemented Diets. *International Journal of Poultry Science*. 7(10): 969-977.
- Caprioli A, Busani L, Martel JL, Helmuth R (2000). Monitoring of antibiotic resistance in bacteria of animal origin: epidemiological and microbiological methodologies. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 14: 295-301.
- Castanon JIR (2007). History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Science*. 86: 2466-2471.
- Chen X, Zhang W, Yin J, Zhang N, Geng S, Zhou X, Wang Y, Gao S, Jiao X (2014). *Escherichia coli* isolates from sick chickens in China: changes in antimicrobial resistance between 1993 and 2013. *The Veterinary Journal*. 202(1): 112-5.
- CLSI (2012). National Committee for Clinical Laboratory Standards (M02-A11). Performance Standards for antimicrobial Susceptibility Testing, Pennsylvania Wayne, Vol. 32.
- Dho-Moulin M, Fairbrother JM (1999). Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Veterinary Research*. 30: 299-316.
- EFSA (2015). Scientific report of EFSA and ECDC. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013. *EFSA Journal*. 13(2): 4036.
- Harisberger M, Gobeli S, Hoop R, Dewulf J, Perreten V, Regula G (2011). Antimicrobial resistance in Swiss laying hens, prevalence and risk factors. *Zoonoses and Public Health*. 58(6): 377-87.
- Köhler CD, Dobrindt U (2011). What defines extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* ? *International Journal of Medical Microbiology*. 301(8): 642-647.
- Miles TD, McLaughlin W, Brown PD (2006). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from broiler chickens and humans. *BMC Veterinary Research*. 2: 7.
- Songer JG, Post KW (2015). Veteriner Hekimlik Mikrobiyolojisi, Ang Ö. ve Özgür NY. (Edt), Nobel Tıp Kitapevleri, pp: 113-120.
- Starr MP, Reynolds DM (1951). Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin. 51st General Meeting, Society of American Bacteriology, pp: 15-34, Chicago, IL.
- Swann MM (1969). Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. HMSO, London,
- Vandekerchove D, De Herdt P, Laevens H, Pasmans F (2004). Colibacillosis in caged layer hens: characteristics of the disease and the aetiological agent. *Avian Pathology*. 33(2): 117-125.
- Wages DP (1998). Isolation and Identification of Avian Pathogens, 4th ed. Streptococcosis, In D. E. Swayne, J. R. Glisson, M. W. Jackwood, J. E. Pearson, W. M. Reed (eds). American Association of Avian Pathologists: Kennett Square, PA, pp: 58-60.
- Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (2006). *Koneman's Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology*. Lippincott Williams-Wilkins. PA, USA, pp: 683-684.
- Yang W, Moore IF, Koteva KP, Bareich DC, Hughes DW, Wright GD (2004). TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics. *The Journal of Biological Chemistry*. 279(50): 52346-52352.