

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA CİNSİ BAKTERİLERİN ANTİMİKROBİYAL AJANLARA DUYARLILIKLARI

Mustafa BERKTAŞ*, **İclal BALCI****, **Sabri GÜNGÖR*****, **Bünyamin FİDAN******,

Anahtar KelimelerSalmonella, Antibiyotik direstansı

Key Words:Salmonella, Antibiotic resistance

ÖZET

Çalışmamızda çeşitli örneklerden izole edilen toplam 38 Salmonella türü üzerine antimikrobial ajanların etkileri araştırılmıştır.

Alınan dışkı ve kan örneklerinden gerekli besiyerlerine ekimler yapılarak izole edilen bakteriler önce polivalan Salmonella antiserumlarıyla daha sonra monovalan antiserumlarla karşılaştırılarak tiplendirilmiştir. Salmonella türlerinin 28'i kandan, 10'u dışkıdan izole edilmiştir. Tür dağılımında izolanların 24'ünün S.patyphi B, 9'unun S.patyphi A ve 5'inin S.typhi olduğu saptanmıştır. Kirby-Bauer Disk Diffüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılık testi yapılarak 30 antibiyotigin bakteriler üzerine etkileri araştırılmıştır. İncelenen antimikrobiyal ajanlardan kinolonlar, sefalosporinler ve aminoglikozidler Salmonellalar üzerine etkili bulunmuştur.

İzolmanların 12'sinde (% 31.57) trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç saptanmış, ayrıca S.patyphi B suşlarının 2'sinde (% 8.33) kloramfenikol ve tiamfenikole direnç geliştiği gözlenmiştir.

SUMMARY

The Sensitivity of Salmonella Species Isolated From Various Clinical Specimens to Antimicrobial Agents

In our study the effects of antimicrobial agents on 38 Salmonella species isolated from various clinical specimens were examined.

The bacteria which isolated by culturing from stool and blood samples on suitable media, were typed by comparison first with polyvalent Salmonella antisera and thereafter with monovalent antisera. Twentyeight of 38 Salmonella species were isolated from blood and 10 from stool, 24 of them are found to be S.patyphi B, 9 S.patyphi A and 5 were S.typhi. An antibiotic susceptibilty test with Kirby-Bauer Disc Diffusion tecnique was performed to search the effects of 30 antibiotics on bacteria. The examined agents which were quinolons, cephalosporins and aminoglycosides found to be effective on Salmonella.

* Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Yrd. Doç. Dr.

** Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Doç. Dr.

*** Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Prof. Dr.

**** Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Arş. Gör.

Twelve (31.57 %) *Salmonella* species were resistant to trimetoprim-sulphamethoxazole

and 2(8.33 %) of *Salmonella paratyphi B* species were resistant to chloramphenicol and thiamphenicol.

GİRİŞ

Salmonellalar Enterobacteriaceae familyasında bulunan gram olumsuz çomaklar olup sınıflandırmaları DNA hibridizasyonu ve somatik antijenlerine göre yapılmaktadır (1,2). *Salmonellalara* bağlı enfeksiyonların büyük çoğunluğunda etken, kontamine besinler ve su ile oral olarak alınmaktadır. Salgınlarda önemli kaynaklar et, süt, yumurta, peynir, çikolata, çiğ et gibi hayvansal yiyeceklerdir(3,4,32). Oral yolla 10^6 mikroorganizma alınması durumunda sağlıklı kişilerin yaklaşık % 50'sinde salmonelloz geliştiği görülmüştür (5).

Bu başlık altında tifo, paratifo, enterokolit, sepsis ve lokalize organ hastalıkları yer almaktadır. Tifo ve paratifo bütün dünyada özellikle sosyoekonomik düzeyi iyi olmayan toplumlarda her zaman rastlanan bazan sporadik, bazan endemik, bazan da küçük epidemiler yapan hastalıklardır.

Tifoda kesin tanı mikroorganizmanın kandan izolasyonu ile konur. Dışkıdan izolasyon kesin tanı koydurucu olmamakla birlikte hastada klinik bulguların da olması halinde güçlü bir tanı göstergesidir (6). Tifolu hastalardan hastalığın birinci haftasında yapılan kan kültürlerinde izolasyon şansı % 80'dir (7). Dışkı kültürleri ise genellikle inkübasyon döneminde pozitif olup, hastaların % 50-70'inde hastalığın 2-4. haftasında tekrar pozitifleşmektedir(7,8). Tanıda serolojik çalışmalarda yararlı olmakla birlikte olguların çoğunda hastalığın seyri esnasında antikor titresinde artış görülmemektedir (6).

Salmonellalara bağlı enfeksiyon hastalıkları özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hala önemli morbidite ve mortalite oranına sahiptir. *Salmonellalara* bağlı enfeksiyonlarda tedavi için eskiden beri kullanılan antimikrobiyal ajanların başlıcaları kloramfenikol, ampicilin ve trimetoprim-sulfametoksazol'dür. Ayrıca III.kuşak sefalosporinler tedavide etkindir (5). Özellikle son zamanlarda insan ve hayvanlarda antimikrobiyal ajanların geniş kullanımına bağlı olarak çok sayıda antimikrobiyal ajana dirençli salmonella suşlarının ortaya çıkması, tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanın seçimini güçleştirmektedir (9,10,11,12,13,14). *Salmonella* suşlarının antimikrobiyal ajanlara karşı dirençlilik oranı coğrafik bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir (9,15). Bunlardan kloramfenikol, ampicilin ya da trimetoprim-sulfametoksazol'e (TMP-SMZ) karşı dirençli olan suşların oranındaki yükselme ise klinik açıdan daha büyük bir öneme sahiptir. Son zamanlarda çok sayıda antimikrobiyal ajana karşı dirençli suşların artması nedeniyle bu bakterilere karşı in-vivo ve in-vitro bakterisidal etkileri saptanmış yeni kinolonlar ve III.kuşak sefalosporinler de kullanıma girmiştir (16).

Biz de yöremizde salmonelloz etkeni olan *Salmonella* suşlarının antimikrobiyal ajanlara karşı dirençlilik oranlarını saptamak, kullanıma yeni girmiş anti bakteriyellerin izole edilen suşlar üzerine in-vitro etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 1992-1993 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Laboratuvarlarına çeşitli klinik ve poliklinik hastalardan alınarak gönderilen 218 kan kültürü ile 915 dışkı kültüründen izole edilen toplam 38 Salmonella suşu ile yapılmıştır. Örnekler “selenit F, kanlı jelöz ve EMB” besiyerlerine ekilmiş, bu besiyerlerinde üreyen kuşkulu kolonilere IMVIC, karbonhidrat fermentasyon testi(TSI). üreaz aktivitesi gibi biyoşimik testler uygulanmış ve Salmonella ile uyumlu biyokimyasal aktivite gösteren bakteriler, polivalan ve monovalan antiserumlarla serolojik olarak identifiye edilmiştir.

Elde edilen suşlar üzerine çeşitli antimikrobiyal ajanların in-vitro etkilerinin araştırılması amacıyla Kirby-Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. Çalışmada Müller Hinton besiyeri ile Oxoid firmasına ait hazır diskler kullanılmıştır.

BULGULAR

Alınan 218 kan kültürünün 28(% 12.84)'inden, 915 dışkı kültürünün ise 10 (% 1.09)'undan Salmonella türü bakteriler izole edilmiştir. Salmonella izole edilen 38 olgunun 26(% 68.42)'sini erkekler, 12(% 31.58)'sini ise kadınların oluşturduğu, izole edilen suşların identifikasyonlarında ise 24 suşun(% 63.15) S.paratyphi B, 9 suşun (% 23.69) S.paratyphi A, 5 suşunda(% 13.16) S typhi olduğu saptanmıştır.

Kültür pozitif materyallerin 23(% 60.53)'ü enfeksiyon hastalıkları, 10(% 26.31)'u pediatri, 3(% 7.90)'ü genel cerrahi, 1(% 2.63)'i göğüs hastalıkları ve 1(% 2.63)'ü ise iç hastalıkları klinik ve polikliniklerinden gönderilmiştir. Bu suşlardan yapılan çalışma sonucunda 38 Salmonella suşunun test edilen 30 antimikrobiyal ajana karşı dirençlilik durumları (Tablo 1)'de verilmiştir. Bu suşlarda disk diffüzyon yöntemi ile yapılan antimikrobiyal duyarlılık testi çalışmalarının sonucunda, tedavide kullanılan ajanlardan ampisilin-sulbactama % 8.33, trimetoprim-sulfametoksazole % 31.57, kloramfenikole ise % 8.33 oranında direnç geliştiği gözlenmiştir.

Tablo 1: İzole Edilen Salmonella Suşlarının Disk Diffüzyon Yöntemi ile Saptanmış çeşitli antibiyotiklere Dirençlilik Oranları

Antibiyotik	Dirençli suşların oranı (%)
Ampisilin+Sulbaktam	3/36 (% 8.33)
Amoksisilin+Klavulanik Asit	5/35 (% 14.28)
Mezlosilin	4/36 (% 11.11)
Piperasilin	3/36 (% 8.33)
Trimetoprim-sulfametoksazol	12/38 (% 31.57)
Kloramfenikol	3/36 (% 8.33)
Tiamfenikol	3/36 (% 8.33)
Tetrasiklin	0/36 -
Gentamisin	0/36 -
Netilmisin	1/30 (% 3.33)
Tobramisin	3/36 (% 8.33)
Amikasin	1/22 (% 4.54)
Sefadroksil	0/36 -
Sefradin	0/36 -
Sefaklor	18/36 (% 50.00)
Sefuroksim	3/33 (% 9.09)
Sefoksitin	4/30 (% 13.3)
Seftriakson	0/36 -
Seftizoksım	2/28 (% 7.14)
Sefotaksim	0/36 -
Seftazidim	0/36 -
Sefksim	0/36 -
Sefaperazon+Sulbaktam	0/36 -
Aztreonam	3/31 (% 9.67)
İmipenem	0/36 -
Ofloksasin	0/36 -
Pefloksasin	0/36 -
Siprofloksasin	0/36 -
Norfloksasin	0/36 -
Enoksasin	0/36 -

TARTIŞMA

Son yıllarda laboratuvar tanı metodlarına paralel olarak geliştirilen antimikrobiyallerin kullanımında yapılan hatalar sebebi ile pek çok mikroorganizma türünde süratli gelişen direnç sorunu yaşanmaktadır. Özellikle düşük sosyoekonomik ve hijyen şartlarına sahip toplumlarda Salmonellalarında dahil olduğu fekal-oral yolla bulaşan birçok enfeksiyon hastalığı gerek yüksek morbidite ve mortalite artışı ile gerekse etken

mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı kazandıkları süratli direnç sebebiyle

hala en önemli sağlık problemleri arasındaki yerini korumaktadır. Salmonellaların bu enfeksiyon ajanları arasında geniş bulaş kaynağına sahip olmaları ve barsaklarda kolonize enterik bakterilerden transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyon yolu ile kolaylıkla direnç plazmidleri kazanımı sebebi ile özel bir önemi vardır. Bu nedenle de Salmonellalarda direnç gelişimi beklenenden daha süratli olmaktadır. Salmonellalarda en çok tartışılan direnç gelişimi kloramfenikole karşı görülen direnç olmuştur.

Salmonella suşlarında antibiyotik direnci genelde plazmid tarafından kodlanır(33). Major direnç plazmidleri direnç genlerini suşdaki diğer plazmidlerden transpozon yolu ile kazanırlar. Direnç ayrıca bir kromozomal genin spontan mutasyonu ile de gerçekleşebilir. ÖR/Japonya'da C.coli plazmidi(pNR9589)'den, kloramfenikol direncini gösteren bir direnç determinatı kodlamışlardır ve bu determinantın kloramfenikol asetiltransferaz(cat) geni olduğunu göstermişlerdir(34).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada Hindistan ve Batı Afrika'dan izole edilen 2356 S.typhi suşundan sadece 11(% 0.47)'inin kloramfenikole dirençli olduğu saptanmıştır(17). Kloramfenikole dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlarda bu antimikrobiyal ajana alternatif olarak ampisilin ya da amoksisilin önerilmektedir(11). Hem kloramfenikol hem de ampisiline dirençli suşlarda ise trimetoprim-sulfametoksazol(TMP-SMZ) tedavisi yapılması gerektiği de bildirilmektedir(18).

Özgüneş ve ark.(19) İstanbul'da 1991-1992 yılları arasında 47 Salmonella suşu ile yaptıkları bir çalışmada kloramfenikole % 31.9, ampisiline % 27.6 ve TMP-SMZ % 19.1 oranında direnç geliştiğini saptamışlardır.

Şengöz ve ark.(20) ise yine İstanbul'da yaptıkları bir başka çalışmada Salmonella suşlarının ampisilin direncini % 55.3 olarak açıklamışlardır. Dinçer ve ark.(21) 1990-1993 yılları arasında izole ettikleri 100 Salmonella suşunun hepsinin ampisillin ve amoksisiline dirençli olduklarını, kloramfenikole % 55, TMP-SMZ'a ise % 50 direnç gösterdiklerini belirtmişlerdir. İstanbul'da 1993 yılında yapılan diğer bir çalışmada Salmonella suşlarının antimikrobiyal ajanlara dirençlilikleri ampisiline % 50, kloramfenikole % 16.6 olarak saptanmış suşların diğer bütün ajanlara karşı duyarlı olduğu gözlenmiştir(22). Yurdumuzda yapılan benzer çalışmalarda Salmonella suşlarının kloramfenikol, ampisillin ve TMP-SMZ'a karşı direnç oranları sırasıyla Akşit ve ark.(23) tarafından % 49.1, % 14.5, % 14.5; Wilke ve ark.(24) tarafından % 33, % 28.6, % 42.9, Gedikoğlu ve ark.(25) tarafından % 94.3, % 95.8, % 88.8, Çolak ve ark.(26) tarafından ise % 17.85, % 7.70 ve % 14.28 olarak bildirilmiştir.

Biz çalışmamızda bu ajanlara karşı dirençlilik oranlarını kloramfenikol'e % 8.33 (3/36) ampisilin+sulbaktam'a % 8.33 (3/36), TMP-SMZ'e % 31.57 (12/38) olarak bulduk.

Bu ajana karşı direnç gelişmiş suşlarda oluşan enfeksiyonların tedavisinde özellikle sefotaksim, seftriakson ve sefaperazon gibi III.kuşak sefalosporinler önerilmektedir (16.27). Yapılan bir çalışmada sefotaksim, seftriakson ve sefaperazon küllerinin klinik

başarı oranları sırasıyla % 85, % 92 ve % 97 olarak verilmiştir (27,28). Tifo tedavisinde

II.kuşak sefalosporinlerin etkisi azdır ve kullanılmamaktadır (29).

Bizim çalışmamızda da kinolonların tümüne ve III.kuşak sefalosporinlerden sefiksim, seftriakson, seftazidim ve sefaperazon-sulbaktama karşı direnç gelişimi saptanmamış sadece seftizoksime 2(% 7.14) izolmanın dirençli olduğu gözlenmiştir. Kinolonlara karşı direncin gelişmediği konusunda başka yayınlar da bulunmaktadır(21,30). Son yıllarda tifo tedavisinde gittikçe daha fazla değer kazanan diğer bir antimikrobiyal ajan da siprofloksasindir. Çalışmamızda siprofloksasinin *Salmonella* suşları üzerine % 100.00 etkili olduğu saptanmıştır. Raminer ve ark.(31) çalışmalarında siprofloksasinin tedavi oranını % 94.7 olarak bulmuşlardır. Özgüneş ve ark.(19) ise siprofloksasine direnç oranını % 4.2 olarak açıklamışlardır. Bu antibiyotiğin özellikle *Salmonella* septisemilerinin tedavisinde ve kronik taşıyıcılardan *S.typhi*'nin eradike edilmesinde etkin olduğu bildirilmektedir(5).

Sonuç olarak kloramfenikol ile tedavi edilen hastalarda relaps ve kronik taşıyıcı olma insidansı daha fazladır(35). *Salmonella* suşlarının süratli direnç geliştirmesi nedeniyle *Salmonella* enfeksiyon hastalıklarının klasik tedavi şeması artık değişmektedir.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde antimikrobial maddelerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı, dirençli suşların yararına bir seleksiyon oluşturmaktadır. Bakteri direncinin önlenmesinin en önemli koşulu, antibiyotiklerin uygun yerde ve uygun dozda kullanımınıdır. Antibiyotiklere direnç mekanizmalarının bilinmesi, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için gereklidir(36).

KAYNAKLAR

- 1- Farmer JJ III, Davis BR, Hickman-Brenner FW, et al:Biochemical identification of new species and biogroups of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol. 1985;21:46-76.
- 2- Le Minor L:Salmonella. In Krieg NR, Holl JG, eds. Bergey's Manual of systematic Bacterology, v.1. Baltimore:Williams and Wilkins; 1984:427-458.
- 3- Aserkoff B, Sehroder SA, Brechman PS:Salmonellosis in the United States-A five year review. Am J Epidemiol. 1970;92:13.
- 4- Tacket CO, Dominguez LB, Fisher HJ. et al:An outbreak of multiple-resistant. Salmonella enteritis from raw milk. JAMA. 1985;253:2058-2060.
- 5- Hook EW:Salmonella species(including typhoid fever). In:Mandell LG, Douglas RG, Bennet JE:Principal and Practice of Infecious Diseases, 3 rd Ed, New-York:Livingstone; 1990:1700-1716.
- 6- Hook EW:Typhoid and its serology. Br Med J.1978:1:389.
- 7- Btuart BM, Pullen RL:Typhoid:Clinical analysis of three hundred and sixty cases. Arch Intern Med. 1946:78.629.
- 8- Homick RB, Greisman SE, Woodward TE, et all:Typhoid fever:Pathogenesis and Immuno logic control. N Engl J Med. 1970:283-739.

- 9- MacDonald KL, Cohen ML, Hargret-Bean NT, et al:Changes in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from humans in the States. JAMA.1987:1496-1499.
- 10- Paniker CKJ, Vimala KN:Transferable chloramphenicol resistance in *Salmonella typhi*. Nature, 1972:239:109.
- 11- McHugh GL, Hopkins CC, Moellering RC, et al:*Salmonella typhimurium* resistant to silver nitrate, chloramphenicol and ampicillin. Lancet.1975:1:235.
- 12- Overtuf G, Merton KI, Mathies AW:Antibiotic resistance in typhoid fever. N Engl J Med. 1972:289:463.
- 13- Cherubin CF, Neu HC, Rahal JJ, et al:Emergence of resistance to chloramphenicol in *Salmonella*. J Infect Dis.1977:135:807.
- 14- Anderson BS:Chloramphenicol-resistant *Salmonella typhi*.Lancet.1973:2:1494.
- 15- Rubin RH:Human Salmonellosis, epidemiology, pathogenesis and clinical syndromes. Infect Dis.Pract.1982:6:1.
- 16- Bryan JP, Rocha H, Scheld WM:Problems in Salmonellosis:rationale for clinical trials with newer B-lactam agents and quinolones. Rev Infect Dis. 1986:8:189-207.
- 17- Rowe B, Thretfall EJ, Ward LR:Does chloramphenicol remain the drug of choice for typhoid. Epidemiol Infect. 1987:98:379-389.
- 18- Synder MJ, Perroni J, Gonzales O, et al:Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of typhoid and paratyphoid fevers. J Infect Dis.1973:128-734.
- 19- Özgüneş N, Üçışık AC, Yazıcı S, Gündeş S, Ceylan N:1992-1993 yıllarında enfeksiyon hastalıkları kliniğinde izole edilen *Salmonella* suşları ve antibiyotik duyarlılıkları. XXVI. Türk Mikrobiol Kon, Kongre Özet Kitabı s:44. 11-15 Nisan 1994. Antalya.
- 20- Şengöz N, Nazlıcan Ö, Yıldız F, Mamçu D, Yetişkul F:Gaita kültüründen izole edilen *Salmonella* suşlarının ampisilin ve ampisilin-sulbaktam rezistansının incelenmesi. XXVI. Türk Mikrobiyol Kon, Kongre Özet Kitabı. s:43.11-15 Nisan 1994. Antalya.
- 21- Dinçer N, Öner YA, Büget E, Anıç Ö:Değişik gruplardan 80 adet *Salmonella* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. XXVI. Türk Mikrobiol Kong.Kongre Özet Kitabı:s:41.11-15 Nisan 1994. Antalya.
- 22- Nazlıcan Ö, Yengöz G, Öztürk A, Yıldız F, Tüzalgan Ü, Temizkan T:Nisan/Aralık 1993 tarihleri arasında hemokültürlerden izole edilen *Salmonella* suşlarının değerlendirilmesi. XXVI. Türk Mikrobiol Kong, Kongre Özet Kitabı s:40.11-15 Nisan 1994. Antalya.
- 23- Akşit F, Akgün Y:*Salmonella*ların en çok kullanılan ve yurdumuzda henüz kullanılmayan bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiol Bült.1981:15:49-53.
- 24- Willke A, Altay G, Erdem B:*Salmonella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiol.Bült.1988:22B17-24.
- 25- Gedikoğlu S, Göral G, Helvası S. Kılıçturgay K:*Salmonella typhimurium* enfeksiyonlarının Bursa yöresindeki durumu. Mikrobiol Bült.1990.24:95-102.
- 26- Çolak H, Usluer G:*Salmonella typhi* enfeksiyonlarının tedavisinde ampisilin, kloramfenikol ve TMP-SMZ'ün klinik uygulamada karşılaştırılması. Mikrobiol Bült.1987:21:20-26.

- 27- Soe GB, Overturf GD: Treatment of typhoid fever and other systemic Salmonellosis with cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone and other newer cephalosporins. *Rev Infect Dis.* 1987;9:719-736.
- 28- Pape JW, Gerdes H, Oriol L, et al: Typhoid fever: successful therapy with cefoperazone. *J Infect Dis.* 1986;153:272-276.
- 29- Uwaydah M, Nassar NT, Harakeh H, et al: Treatment of typhoid fever with cefamandole. *Antimicrob. agents. Chemother.* 1984;26:426-427.
- 30- Nazlıcan Ö, Şengöz G, Yıldız F, Mamçu D, Temizkan T: 9 aylık dönemde gaita kültürlerinden izole edilen 55 Salmonella suşunun antibiyotiklere duyarlılığı, XXVI. Türk Mikrobiyol Kongre Özet Kitabı. s:42. 11-15 Nisan 1994. Antalya.
- 31- Ramirez CA, Bran JL, Meja CR, et al: Open, prospective study the clinical efficiency of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;28:128-132.
- 32- Hockin JC, D'Aoust J-Y, Bowering D, Jessop JH, Thanna B, Lior H, Milling ME: An International Outbreak of Salmonella nima from Imported Chocolate. *Journal of Food Protection*, vol.52,n1, 1989:51-54.
- 33- Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B: Epidemic spread of chloramphenicol resistant strain of Salmonella typhimurium phage type 204 in bovine animals in Britain. 1978a: *Veterinary Record.* 103:438-440.
- 34- Taylor DE: Genetics of campylobacter and Helicobacter, *Annu. Rev. Microbiol.* 1992;46:35-64.
- 35- Kanra G, Akalın HE: Enfeksiyon Hastalıkları. 1993:146,147.
- 36- Kanra G, Akalın HE: Enfeksiyon Hastalıkları. 1993:3:19-35.