

T. C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İSHAL YAKINMASIYLA ÇOCUK KLİNİĞİNE BAŞVURAN  
HASTALARDA BAKTERİYEL GASTROENTERİT  
ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

MUHAMMET ŞÜKRÜ AĞRALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Doç.Dr. Metin DOĞAN

KONYA 2019

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İSHAL YAKINMASIYLA ÇOCUK KLİNİĞİNE BAŞVURAN  
HASTALARDA BAKTERİYEL GASTROENTERİT  
ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

MUHAMMET ŞÜKRÜ AĞRALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Doç.Dr. Metin DOĞAN

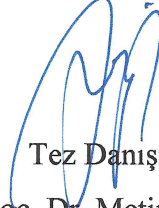
Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü tarafından 171318006 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2019

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi 'Muhammet Şükrü AĞRALI' nın "İshal Yakınmasıyla Çocuk Kliniğine Başvuran Hastalarda Bakteriyel Gastroenterit Etkenlerin Araştırılması" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

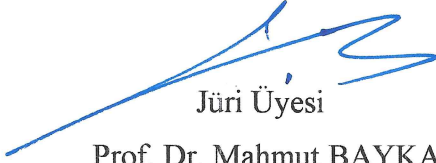
Konya, Türkiye / 14.06.2019



Tez Danışmanı

Doç. Dr. Metin DOĞAN

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mahmut BAYKAN

N.E.Ü Meram Tıp Fak.

Tıbbi Mikrobiyoloji A.D

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

B.A.İ.B.Ü Tıp Fak.

Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 08/07/2019 tarih ve 14./08. sayılı kararı ile onaylanmıştır.



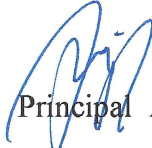
Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

## APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**The Investigation of Bacterial Gastroenteritis Agents in Patients Who Admitted to Pediatric Clinic with Complaints of Diarrhea**” by “**Muhammet Şükrü Ağralı**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Master of Science* in the Department of “**Medical Microbiology**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

Konya, Turkey / 14.06.2019



Principal Advisor

Doç. Dr. Metin DOĞAN

Department of Medical Microbiology



Examination Committee Member

Prof. Dr. Mahmut BAYKAN

N.E.Ü Meram Medicine Faculty

Department of Medical Microbiology

Examination Committee Member

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

B.A.İ.B.Ü Medicine Faculty

Department of Medical Microbiology



This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.



Prof. Dr. Kismet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

## BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiç bir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10.07.2019

Muhammat Şükrü AĞRALI



[Yükle](#)  
[Öğrenciler](#)  
[Not Defteri](#)  
[Kütüphaneler](#)  
[Takvim](#)  
[Tartışma](#)  
[Tercihler](#)

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

## İSHAL YAKINMASIYLA ÇOCUK KLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTAL...

Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

Dosyayı Gönder Çevrimiçi Derecelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenler

[Sil](#) [İndir](#) [Şuraya taşı...](#)

Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
Muhammet Şükrü Ağral...	İSHAL YAKINMASIYLA ÇOCUK KLİNİĞİNE BAŞVU...	%18	15%	11%	5%	--	--	ödev indir	1128305463	10-May-2019
Muhammet Şükrü Ağral...	-- gönderi yok --	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*(Handwritten signature)*  
 N.E. DOĞ. Ü. İktisadi İdari Bilimler Fakültesi  
 Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
 Doç. Dr. Zeynep Kaya  
 Dış. Tel: 0312 222 22 22

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi sürem boyunca bilimsel açıdan her türlü destek olan, çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen, her konuda danıştığım, büyük desteklerini gördüğüm ve engin tecrübelerinden faydalandığım danışmanım Sayın Doç. Dr. Metin Doğan'a, bilgi ve görüşlerinden faydalandığım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mahmut Baykan'a, Anabilim dalının değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Mehmet Özdemir, Sayın Doç. Dr. Bahadır Feyzioğlu, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma Esenkaya Taşbent'e, birlikte çalıştığım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma, laboratuvarıda numune toplamamda yardımcı olan Lab. Tekn. Hüseyin Ülker'e laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan Biyolog Nizamettin Yakar'a, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan teknisyen arkadaşlara, verdiği manevi destekten dolayı anneme, babama ve özellikle eşim İlknur Ağralı'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i> .....	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i> .....	<i>ii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i> .....	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i> .....	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i> .....	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i> .....	<i>ix</i>
<i>Şekiller Listesi</i> .....	<i>x</i>
<i>Tablolar Listesi</i> .....	<i>xi</i>
<i>Özet</i> .....	<i>xii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xiv</i>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENELBİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<i>2.1.Çocuklarda Akut Gastroenterit, İshal</i> .....	<i>3</i>
<i>2.2. Gastroenterit Etkeni Olan Bakteriyel Patojenler</i> .....	<i>6</i>
<i>2.2.1. Salmonella spp.</i> .....	<i>6</i>
<i>2.2.1.1.Tarihçe</i> .....	<i>6</i>
<i>2.2.1.2. Morfolojik Özelleikleri ve Sınıflandırılması</i> .....	<i>6</i>
<i>2.2.1.3. Biyokimyasal Özellikleri</i> .....	<i>7</i>
<i>2.2.1.4. Antijenik Yapısı</i> .....	<i>8</i>
<i>2.2.1.4.1.O Antijeni</i> .....	<i>8</i>
<i>2.2.1.4.2.H Antijeni</i> .....	<i>8</i>
<i>2.2.1.4.3.Vi Antijeni</i> .....	<i>9</i>
<i>2.2.1.5.Salmonella Serotipleri</i> .....	<i>10</i>
<i>2.2.1.6.Salmonella Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi</i> .....	<i>10</i>
<i>2.2.1.7.Patogenez</i> .....	<i>12</i>
<i>2.2.1.8.Sebepl Olduğu Hastalıklar</i> .....	<i>13</i>
<i>2.2.1.8.1.Enterik Ateş (Tifo)</i> .....	<i>13</i>
<i>2.2.1.8.2.Akut Gastroenterit</i> .....	<i>13</i>
<i>2.2.1.8.3.Bakteriyemi</i> .....	<i>14</i>
<i>2.2.1.8.4. Kronik Taşıyıcılık</i> .....	<i>14</i>
<i>2.2.2. Shigella spp.</i> .....	<i>15</i>
<i>2.2.2.1. Tarihçe</i> .....	<i>15</i>



2.2.2.2. <i>Morfolojik Özellikleri ve Sınıflandırılması</i> .....	15
2.2.2.3. <i>Biyokimyasal Özellikleri</i> .....	16
2.2.2.4. <i>Epidemiyoloji</i> .....	16
2.2.2.5. <i>Pathogenez</i> .....	18
2.2.2.6. <i>Virülans Plazmidi</i> .....	18
2.2.2.7. <i>Toksinler</i> .....	20
2.2.3. <i>Escherichia coli</i> .....	20
2.2.3.1. <i>Tarihçe</i> .....	20
2.2.3.2. <i>Sınıflandırma</i> .....	21
2.2.3.3. <i>Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri</i> .....	21
2.2.3.4. <i>Epidemiyoloji</i> .....	21
2.2.3.5. <i>Patogenez</i> .....	22
2.2.4. <i>Campylobacter spp.</i> .....	23
2.2.4.1. <i>Tarihçe</i> .....	23
2.2.4.2. <i>Sınıflandırma</i> .....	24
2.2.4.3. <i>Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikler</i> .....	27
2.2.4.4. <i>Epidemiyoloji</i> .....	27
2.2.4.5. <i>Patogenez</i> .....	29
2.2.5. <i>Vibrio cholerae</i> .....	30
2.2.5.1. <i>Tarihçe</i> .....	31
2.2.5.2. <i>Sınıflandırma</i> .....	31
2.2.5.3. <i>Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri</i> .....	32
2.2.5.3. <i>Epidemiyoloji</i> .....	32
2.2.5.4. <i>Pathogenez</i> .....	33
2.2.6. <i>Yersinia enterocolitica</i> .....	34
2.2.6.1. <i>Tarihçe</i> .....	34
2.2.6.2. <i>Sınıflandırma</i> .....	35
2.2.6.3. <i>Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri</i> .....	35
2.2.6.4. <i>Epidemiyoloji</i> .....	38
2.2.6.5. <i>Pathogenez</i> .....	39
2.2.7. <i>Aeromonas spp.</i> .....	39
2.2.7.1. <i>Tarihçe</i> .....	39
2.2.7.2. <i>Sınıflandırma</i> .....	40

2.2.7.3. <i>Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri</i> .....	42
2.2.7.4. <i>Epidemiyoloji</i> .....	44
2.2.7.5. <i>Pathogenez</i> .....	45
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>47</b>
3.1. <i>Dışkı Örneklerinin Toplanması</i> .....	47
3.2. <i>Dışkının Direkt Mikroskopisi ve Boyanması</i> .....	47
3.3. <i>Kültür</i> .....	48
3.4. <i>Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi</i> .....	49
<b>4.BULGULAR</b> .....	<b>52</b>
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	<b>65</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b> .....	<b>66</b>
<b>8.EKLER ve ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>73</b>

## ***KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ***

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CS	: Santizom
CTx	: Kolera toksini.
DAEC	: Diffüz adheran <i>E. coli</i>
EAEC	: Enteroaggregatif <i>E. coli</i>
<i>E.coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EMB Agar	: Eozin Metilen Blue Agar
ETEC	: Enterotoksijenik <i>E. coli</i>
EPEC	: Enteropatojenik <i>E. coli</i>
EIEC	: Enteroinvazif <i>E. coli</i>
GALT	: Gastrointestinal İlişkili Lenfoid Doku
HE Agar	: Hektoen Enterik Agar
HSGM	: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IMViC testleri	: İndol, Metil red, Voges - Proskauer ve Sitrat testleri
Ipa	: İnvaziv plazmid antijenleri
Kb	: Kilobaz
LPS	: Lipopolisakkarid
M hücreleri	: Mikrofold hücreleri
MR testleri	: Metil red testleri
ORS	: Oral rehidrasyon çözeltisi
ORT	: Oral rehidrasyon tedavileri
PMN	: Polimorfonükleer
<i>SPI</i>	: Salmonella patojenite adaları
SS Agar	: Salmonella-Shigella Agar
STEC	: Shiga toksini üreten <i>Escherichia coli</i>
Stx	: Shiga toksini
TSI	: Triple Sugar Iron
TTSS	: Tip üç sekresyon sistemi
VP	: Virülans plazmidi
VPI	: Virülans patojenisite adası
VTEC	: Verositotoksijenik <i>E. coli</i>
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XLD Agar	: Xylose Lysine Deoxycholate Agar
YST	: <i>Yersinia</i> ısıya dayanıklı enterotoksin

## **ŞEKİLLER LİSTESİ**

Şekil 1: <i>Salmonella</i> türlerinin ve alt türlerinin sınıflandırılması .....	7
Şekil 2: Gastrointestinal epitelin <i>Shigella</i> tarafından işgali .....	19

## ***TABLolar LİSTESİ***

Tablo 1 : <i>Shigella</i> 'nın türleri ve serogrupları .....	16
Tablo 2 : Günümüze kadar tanımlanan <i>Campylobacter</i> türleri.....	26
Tablo 3 : <i>Y. enterocolitica</i> suşlarını biogruplandırmak için kullanılan biyokimyasal testler .....	36
Tablo 4 : <i>Y. enterocolitica</i> 'yı yakından ilişkili türlerden ayıran özellikler .....	37
Tablo5 :Hibridizasyon grupları (genomospesi) ve <i>Aeromonas</i> cinsinin fenotipleri.....	41
Tablo 6 : Hareketli <i>Aeromonas</i> türlerinin biyokimyasal tanımı .....	43
Tablo7 : Bazı gelişmekte olan ülkelerden bildirilen, <i>Aeromonas</i> spp.'nin yaygın serogrupları.....	45
Tablo 8 : Hastaların yaş dağılımı ve oranları .....	52
Tablo9 : Hastaların cinsiyet dağılımına göre etken mikroorganizma üreme oranları.....	52

**ÖZET**  
T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İshal Yakınmasıyla Çocuk Kliniğine Başvuran Hastalarda Bakteriyel Gastroenterit Etkenlerin

Araştırılması

Muhammet Şükrü AĞRALI

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2019

Gastroenterit, invaziv mikroorganizmalar tarafından bağırsak epitelinin istilası ve tahribatı sonucu kanlı mukuslu sık dışkılanma ve ağırlıklı karın ağrıları ile tanımlanabilir. Akut gastroenterit, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuklar için önemli bir morbidite ve mortalite sebeplerindedir. Bu ülkelerde her yıl yaklaşık dört milyon çocuğun ishal nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. Ülkemizde de yapılan çalışmalar, beş yaş altındaki çocukların yılda en az bir akut gastroenterit atağı geçirdiğini bildirmektedir. Enfeksiyöz gastroenterit sebepleri arasında *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, barsak patojeni *Escherichia coli* suşları, *Clostridium difficile* gibi bakteriler; *Giardia*, *Entamoeba histolytica* gibi protozoonlar; rotavirüsler, norovirüsler, enterik adenovirüsler, enterik koronavirüsler, astrovirüsler gibi virüsler ve çeşitli mantarlar sayılabilir.

Hijyen koşulları ve sanitasyon uygulamalarındaki yetersizlik de akut gastroenteritin artmasına neden olmaktadır. Kontamine su ve gıdaların ağız yoluyla alınmasıyla bulaş oluşur. Akut ishal olgularında, invaziv hastalık dışında kaybedilen sıvının tekrar alınması tedavisi ile klinik iyileşme sağlanmakla birlikte bazı özel durumlarda antibiyotikler tedavide önemli rol oynar. Bu çalışmada, çocuk kliniğine ishal yakınması ile başvuran hastalarda bakteriyel gastroenterit etkenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma, 2018-2019 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır. Çocuk acil ve diğer çocuk kliniklerinden gastroenterit etkenlerini belirlemek amacıyla tetkik istenen 487 ishallerli hastanın gaita örneği incelenmiştir. Kabul edilen örneklerden *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* O157:H7, *Campylobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Aeromonas* türlerini tespit etmek amacıyla mikroskopik inceleme yapıldı ve uygun kültür yöntemleri ile ekimleri yapıldı.

Laboratuvara gelen ishallerli çocuk gaita örnekleri öncelikle mikroskopik inceleme için metilen mavisi ile boyanarak incelendi. Daha sonra *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp. için çoğaltıcı selenit F besiyerine ekim yapıldı ve 24 saat sonra seçici besiyeri olan *Salmonella* *Shigella* agara ekim yapıldı, ayrıca Hektoen ve Xylose Lysine Desoxycholate agara, *E. coli* O157:H7 suşu için Sorbitol MacConkey agara, *Yersinia enterocolitica* için MacConkey agara, *Campylobacter* spp. için *Campylobacter* selektif agara, *Vibrio cholerae* için vibrio selektif agara ve *Aeromonas* ve diğerleri için de % 5 lik koyun kanlı agara ekimler yapıldı. İzole edilen şüpheli mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler, biyokimyasal testler, spesifik antikor /antijenler ve VITEK 2 cihazıyla tanımlandı.

Bu çalışmada 32 örnekte ishal nedeni olabilecek patojen üremesi gözlemlendi. İzole edilen 19 tane örneğin *Salmonella* spp. 7 örneğin *Campylobacter* spp., 3 tane örneğin *E. coli* O157:H7 suşu 3 örneğin de *Aeromonas* spp. olduğu belirlendi ve diğer bakterilerin üremesi gözlenmedi.

Çalışmamızda, gaita kültürlerinden araştırılan çocuk çağındaki gastroenterit bakteriyel etkenler arasında *E. coli* O157:H7 suşu gözlenmiştir. Bölgemizde özellikle kanlı ishallerde dışkı numunelerinde *E. coli* O157:H7 suşunun araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk; *E. coli* O157:H7; Gastroenterit; İshal; *Salmonella*

## ABSTRACT

REPUBLIC of TURKEY

NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Investigation of Bacterial Gastroenteritis Agents in Patients Who Admitted to Pediatric Clinic with Complaints of Diarrhea

Muhammet Şükrü AĞRALI

Department of Medical Microbiology

THE THESIS of MASTER /KONYA-2019

Gastroenteritis can be identified as a frequent defecation bloodily and mucously and as a severe stomachache which are the results of intestinal epithelium and destruction caused by invasive microorganisms. Acute gastroenteritis is one of the major morbidity and mortality reason especially for the children living in developing countries. It is reported that in these countries approximately four million children die from diarrhea each year. Studies in our country show that the children under five have an acute gastroenteritis attack at least once every year. It can be said that the reasons of infectious gastroenteritis are bacteria such as *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Clostridium difficile*, intestinal pathogenic strains of *Escherichia coli*, protozoans such as *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, and viruses such as noroviruses, enteric adenoviruses, enteric coronaviruses, astroviruses, and various fungi.

Inadequacy of hygienic measures and sanitation applications increase the number of acute gastroenteritis cases. It is infected by ingestion of contaminated water and food. In acute diarrhea cases; except from invasive illness, the treatment of gaining the lost water, provides clinical recovery, however in some special cases antibiotics play an important role.

In this study we aimed the determination of bacterial agents in patients presenting to the pediatric clinic with diarrhea. This study was carried out in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Microbiology Department Laboratory between 2018-2019.

The stool specimens of 487 patients with diarrhea from pediatric emergency and other pediatric clinics were investigated in order to determine gastroenteritis factors. Microscopic examinations, and appropriate culture methods to bacterial growth was performed to determine the species *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* O157: H7, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Aeromonas*.

Stools with diarrhea were examined by staining with methylene blue for microscopic examination in the laboratory. Inoculations were performed on selenite F medium for *Salmonella* spp. and *Shigella* spp., 24 h after, it was inoculated to salmonella shigella agar which was selective medium. Also it was inoculated to Hektoen and Xylose Lysine Desoxycholate agar, to Sorbitol MacConkey agar for *E. coli* O157: H7 strain, to MacConkey agar for *Yersinia enterocolitica*, to *Campylobacter* selective agar for *Campylobacter* spp., to vibrio selective agar for *Vibrio cholerae* and to 5% sheep blood agar for *Aeromonas*. The isolated microorganisms were identified by conventional methods, biochemical tests, specific antibody/antigens and VITEK2 device.

In this study, pathogenic microorganisms growth which may cause diarrhea was observed in 32 specimens. Isolated 19 samples were identified as *Salmonella* spp., 7 samples were identified as *Campylobacter* spp., 3 samples were identified *E. coli* O157:H7 strain, 3 samples were identified as *Aeromonas* spp., and no other bacteria were observed.



In our study, Among the bacterial agents of gastroenteritis in the children's age, *E. coli* O157: H7 strain investigated from stool cultures was observed. In our region, It is thought that *E. coli* O157: H7 strain should be investigated especially in stool samples with bloody diarrhea.

**Key words:** Child; *E. coli* O157: H7; Gastroenteritis; Diarrhea; *Salmonella*

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut gastroenterit tüm dünyada en yaygın görülen sağlık sorunlarından biridir. Özellikle çocuklarda ishal yakınması ile hastaneye başvuru diğer yaş gruplarından daha fazla olup ishal nedeni olarak çoğunlukla çeşitli enfeksiyon ajanları sorumlu tutulmaktadır (Balkan ve ark. 2016). İshal, Dünya Sağlık Örgütü tarafından günde 3 ve daha fazla yumuşak veya sıvı dışkılama ya da o kişi için normalden daha fazla dışkılaması şeklinde tanımlanmaktadır ( Ansari ve ark. 2012). İshal nedeni olan gastroenterit etkenlerinin dağılımı yaşa ve coğrafik bölgelere göre farklılıklar içermektedir (Ünlü ve ark. 2013).

Gastrointestinal enfeksiyonlar hijyen koşullarının ve sağlık sisteminin geri olduğu, alt yapının ve besin sanitasyonunun yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın olarak görülmektedir (Kurugöl ve Devrim 2014). Fekal-oral yolla bulaşan bu enfeksiyonlar, nüfusun kalabalık, yetersiz ve dengesiz beslenmenin olduğu, hijyenik koşulların bozuk olduğu ülkelerde, sık görülen ölüm sebeplerindedir (Güney ve Başustaoğlu 2010).

Bebekleri etkileyen enfeksiyöz diyare, dünya çapında morbidite ve mortaliteyi etkileyen önde gelen sebeplerindedir. Gelişmekte olan ülkelerde yılda 1,5 milyon çocuk ölümünün yaklaşık % 88'i ishalin de dahil olduğu hastalıklardan kaynaklanmaktadır (Nguyen ve ark. 2006). Gastroenterit etkeni olan bakteriler arasında *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas*, *Vibrio cholerae* ve *E. coli* suşları yer almaktadır (Özkasap ve ark. 2004).

Akut gastroenterit etkenleri, morbidite ve mortaliteyi etkilemekle birlikte bazı karmaşık sendromik durumlara da neden olabilmektedir. Shiga toksini üreten *Escherichia coli* enfeksiyonunu takiben böbrek yetmezliğinin de dahil olduğu hemolitik üremik sendrom (HÜS), *C. jejuni* enfeksiyonunu takiben Guillain-Barre´ sendromu ve Enteroaggregatif *E. coli* enfeksiyonunu takiben diyare ile veya diyare olmaksızın malnütrisyon tabloları karşımıza çıkabilmektedir.

Bu tablolar ciddi seyreden uzun süreli hastalıklar ile sonuçlanabilmektedir (Guerrant ve ark. 2001).Bulaşıcı ishale alakalı vakalar 1989 yılından bu yana zorunlu bildirilmesi gereken hastalık olmasına rağmen, çoğu olgu sadece klinik tanıya dayanılarak rapor edilmektedir (Yu ve ark. 2015).

Gelişmekte olan ülkelerde modern olmayan laboratuarda ishale neden olan bakterilerin çoğunun tanısı ve surveryansı tam olarak yapılamamaktadır. Bu yüzden zaman zaman etkenlerin belirlenmesi ve özellikle bakteriyel olanların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesinde fayda bulunmaktadır ( Gürbüz ve ark. 2010).

Gastroenterite neden olan etkenler bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Bölgelere göre olası gastroenterit etkenlerinin bilinmesi, tanı ve tedavinin yönlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca antimikrobiyal duyarlılıklarının bilinmesi uygulanacak tedavide doğru antibiyotiğin seçilmesinde hekime yol gösterici olacaktır ( Gürbüz ve ark. 2010).

Bu çalışmada, hastanemize başvuran ishalleri çocuk hastalarda bakteriyel gastroenterit etkenlerin HSGM rehberine göre belirlenmesi, bununla birlikte bazı mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının gösterilmesiyle ampirik olarak kullanılabilecek antibiyotiklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Çocuklarda Akut Gastroenterit, İshal**

İshal, Dünya Sağlık Örgütü tarafından günde 3 ve daha fazla yumuşak veya sıvı dışkılama veya o kişi için normalden daha fazla dışkılama şeklinde tanımlanmaktadır. Tedavi yöntemleri ve sebeplerinin sınıflandırılmasına göre ishali hastalıklar akut ve kronik olarak ayrılabilir. En sık görülen ve çoğunlukla enfeksiyonlardan kaynaklanan ani başlayan ve 14 gün içinde düzelen ishale akut ishal diyebiliriz. Diyareye bulantı, kusma, karın krampları, klinik olarak anlamlı sistemik semptomlar veya beslenme bozukluğu eşlik edebilir. Kronik ishal ise 14 gün den daha fazla sürer ve genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda diğer nedenlere sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (Thapar ve Sanderson 2004; Ansari ve ark. 2012).

Bebekleri etkileyen enfeksiyöz diyare, dünya çapında, morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdendir. Hijyenik olmayan ve güvensiz ortamlar çocukları ölüm riskini arttırmaktadır. Kirli suyun yutulması, hijyen için yeterli suyun olmaması, hijyen ve sağlık koşullarına erişimin yeterli olmaması, yaklaşık yılda 1.5 milyon çocuk ölümüne neden olmakta ve diyareden kaynaklanan ölümlerin yaklaşık % 88'inden sorumlu tutulmaktadır. 2011 yılında dünya çapında 700.000'den fazla ölüme yol açan 1.731 milyar ishal vakası olduğunu bildirmiştir. Ev halkının ve toplumun düşük sosyoekonomik statüsünün daha yüksek bir diyare prevalansı ile ilişkilendirildiği çalışmalar bildirilmektedir (Nguyen ve ark. 2006; Zhu ve ark. 2016).

Bulaşıcı ishale alakalı vakalar 1989 yılından bu yana zorunlu bildirilmesi gereken hastalık olmasına rağmen, çoğu olgu sadece klinik tanıya dayanılarak rapor edilmiştir (Yu ve ark. 2015). İshal hastalıklarının patogenezini ve yönetimini anlamamızdaki ciddi ilerleme olanaklarına rağmen, ishal, özellikle düşük gelirli ülkelerde, çocukluk dönemi mortalite ve morbiditesini etkileyen başlıca nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ishal hastalığı, beş yaşın altındaki çocuklarda dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedenidir. İshal hastalıkları ile mücadele riski halen Sahra altı Afrika'da sanayileşmiş ülkelere göre 5 kat daha fazladır (Sambe-Ba ve ark. 2013).

Etiyolojik ajanların izolasyon numuneleri ve özellikleri yerel iklime, coğrafyaya ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir (Sambe-Ba ve ark. 2013). Diyare ilişkili hastalıkların mortalitesi ve morbiditesinde 1990'lardan beri bir azalma gözlenirse de, özellikle gelişmekte olan ülkelerde hastalık hala büyük bir sorun olarak karşımızda durmaktadır (Amukoshi ve ark. 2017).

İshal, esas olarak virüsler, bakteriler ve parazitler dahil olmak üzere enterik patojenlerden kaynaklanmaktadır. *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Escherichia coli* suşları, *Vibrio cholerae* gibi barsak patojeni bakteriler enfeksiyöz gastroenterit etkenleri arasında sayılabilir. Gastroenterit etkenlerinin birden fazla olması, etkenlerin tümünün günümüz koşullarında bile rutin laboratuvar testleri ile tespit edilememesi, ampirik antibiyotik kullanımında artışa sebep olmaktadır (Nguyen ve ark. 2006; Yazıcı ve ark. 2009).

Laboratuvar tanının çok düşük olduğu gelişmekte olan ülkelere, doktorlar genellikle septomlara göre hastaları teşhis etmekte ve ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilecek geniş spektrumlu antibiyotikler reçete etmektedirler. Bunun sonucunda enterik patojenler arasında antibiyotik direncinde artış olmakta ve bu durum önemli bir sorun haline gelmektedir (Amukoshi ve ark. 2017).

2015 yılında ishal hastalığı, 5 yaşın altındaki çocuklarda dünya çapında 688 milyon hastalık ve 499.000 ölüm gerçekleşmesine neden olmuştur. Son otuz yılda mortalite oranlarında bir düşme gözlenirse de, ishal kaynaklı ölümlerinin % 90'ının gerçekleştiği Sahra Güneyi Afrika ve Güney Asya'da tam bir gelişme sağlanamamıştır. Şu anda diyare vaka yönetimi için önerilen müdahaleler; öncelikle rehidrasyon tedavisi, beslenmenin devam ettirilmesi, özellikle Rotavirüs kaynaklı ishal yönetiminde çok etkili olan çinko ilavesi vb. protokoller kullanılıyor olsa da özellikle *Shigella* ve ST-EPEC gibi patojenlere karşı bu tedaviler yetersiz kalacaktır

(Kotloff ve ark. 2017). WHO'nun dizanteri tedavisi için önerdiği antibiyotiklerin etkinliği, birden fazla antibiyotik direncinin küresel yayılımı ile tehdit altındadır. Antibiyotiklerin *Shigella* veya ST-EPEC ile ilişkili sulu ishallere sahip çocuklara fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir ve spesifik bir tedavi önerilmemektedir (Kotloff ve ark. 2017).

Dünya Sağlık Örgütü, şüpheli şigeloz veya şüphelenilen kolera vakalarında antibiyotik tedavisini önermektedir (Brander ve ark. 2017). Bazı raporlar, antibiyotik tedavisinin diğer diyare patojenlerinin tedavisinde faydalı olduğunu öne sürerken, özellikle de alternatif tedavilerin sınırlı olduğu düşük kaynak ortamlarında yaygın antibiyotik direnci endişelendirmektedir. Gelişen antibiyotik direnci bireysel ve sağlık hizmetlerinde artan maliyete sebep olmaktadır (Brander ve ark. 2017).

Enfeksiyöz ishal hastalıkları genellikle hafif seyirli olup kendini sınırlamaktadır. Hafif vakalarda, normal veya azaltılmış besleme ile kombine edilen artan sıvı uygulaması, susuz kalmayı önlemek için yeterlidir. Sulu dışkı ve / veya sık kusma nedeniyle daha büyük kayıplar olduğunda, hastanın oral rehidrasyon çözeltisi (ORS) ile rehidre edilmesi ve daha sonra hastanın yaşına uygun yiyecek verilmesi gerekmektedir. Hafif veya orta derecede dehidrate olan çocuklar, hesaplanan sıvı kaybını, 3 ila 4 saat içinde, bölünmüş bölümler halinde ORS formunda almalıdırlar (Koletzko ve Osterrieder 2009).

Çoğu çocuk akut diyare hastaları için spesifik anti-enfeksiyöz tedavi önerilmez. *Salmonella Typhi*, *Vibrio cholerae* gibi enfeksiyonlar ve 1 yaşın üzerindeki çocuklar için antibiyotikler kullanılmalıdır. Yaşamın ilk üç ayındaki bebekler, doğumdan sonraki 52 haftaya kadar prematüre bebekler ve primer veya sekonder immün yetmezliği ve hastalığı sepsisle komplike olan çocuklar da antibiyotikler bakteriyel enfeksiyona bağlı diyare hastalığının tedavisi için tavsiye edilmektedir (Koletzko ve Osterrieder 2009). Özellikle bakterilerin neden oldukları gastroenterit vakaları için bazı antibiyotik kullanma prosedürleri belirlenmiş olup yerel yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir.

## **2.2. Gastroenterit Etkeni Olan Bakteriyel Patojenler**

### **2.2.1. *Salmonella* spp.**

#### **2.2.1.1. Tarihçe**

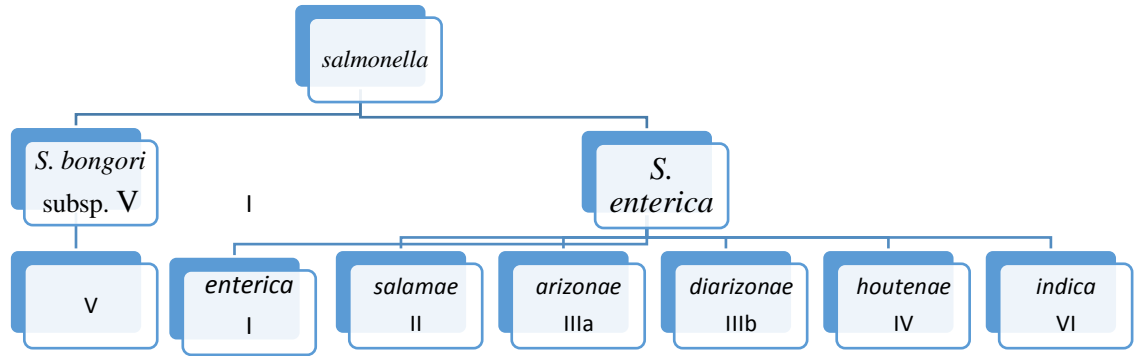
1855'te Theobald Smith tarafından domuzlardan keşfedilmiştir (Oh ve Park 2017). 1925 yılında *Salmonella* cinsi klasifiye edilmeye başlamış. 1892 yılında *Salmonella* Typhimurium; Loeffler tarafından ve 1899 yılında *Salmonella* Paratyphi; Schottimuller tarafından bulunmuş ve *Salmonella* cinsine eklenmiştir.

Daha sonra *Salmonella*'nın birçok serovarı tanımlanmış. *Salmonella* genusunun klasifikasyonunu yapmış ve iki türe ayırmışlardır: *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori*. Bergey's Manual'de son sınıflandırma yerini almıştır ve bu iki türün içine tüm *Salmonella* serovarları girmektedir (Şahan 2014).

#### **2.2.1.2. Morfolojik Özellikleri ve Sınıflandırılması**

*Salmonella* Enterobacteriaceae ailesine ait, Gram-negatif, çubuk şeklindeki, hareketli (*S. gallinarum* ve *S. pullorum* hariç) mezofilik ve fakültatif anaeroptur (Oh ve Park 2017). Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) tarafından benimsenen en son terminolojiye göre, *Salmonella* cinsinde *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori* olarak iki tür bulunmaktadır.

*S. enterica* türü içerisinde, altı alt tür: *enterica* (I), *salamae* (II), *arizonae* (IIIa), *diarizonae* (IIIb), *houtenae* (IV) ve *indica* (VI) olarak adlandırılır. *S. bongori* alt tür içermez.



Şekil 1: *Salmonella* türlerinin ve alt türlerinin sınıflandırılması (Hurley ve ark. 2014).

Hem *Salmonella* türleri hem de alt türler daha fazla tanımlama için serotiplendirme yapılır. Klinik sendromlara dayanarak insanlarda hastalığa sebep olan salmonellaları, tifo *Salmonella* ve tifo olmayan *Salmonella* olarak sadece iki tip suş ile sınırlayacağız. *S. enterica*, alttürler *enterica*, serotipler Typhi ve Paratyphi (*Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi) enterik ateşin nedensel ajanlarıdır (Sa´nchez-Vargas ve ark. 2011). *S. bongori* *Salmonella*'nın diğer beş alt türü daha çok çevre ve soğukkanlı hayvanlarda bulunur ve bu nedenle insanlarda nadir bulunur (Eng ve ark. 2015).

*Salmonella* bakterilerinin klasifikasyonları somatik antijenlerine ve DNA hibridizasyonuna göre yapılmaktadır. *Salmonella* bakterileri çomakçık şeklinde hareketli (*Salmonella gallinarum* veya *salmonella pullorum* hareketsizdir), sporsuz kapsülsüz ve yaklaşık olarak boyları 2.0-5.0 µm boyunda 0.7-1.5 µm eninde çomakçık şeklinde bakterilerdir (Bilgehan 2000).

### 2.2.1.3. Biyokimyasal Özellikleri

Mezofilik özelliğe sahip bakterilerden olan *Salmonella*'ların, optimal üreme sıcaklığı 35-37°C'dir. Lizin ve ornitin dekarboksilasyonu pozitif (ya da Lizin ve ornitine etki pozitif), oksidaz negatif, katalaz pozitifler, laktoz, sukroz ve üreyi metabolize edemezler. Bazı atipik *Salmonella* biyotipleri ise lizini dekarboksile edemezken, laktoz, sukroz ve üreyi kullanabilirler. Glikoz, mannitol ve maltozu fermente ederek asit ve gaz oluştururlar.



Laktoz ve sakkarozu fermente etme özelliği olmayan *Salmonella* etkenleri sitratı karbon kaynağı olarak kullanırlar. Nitratı nitrite indirgeyen, H<sub>2</sub>S pozitif, indol ve üreaz negatif mikroorganizmalardır (Vazgeçer ve Temiz 2005; Tonbak ve ark. 2017).

#### **2.2.1.4. Antijenik Yapısı**

Önemli gıda kaynaklı patojenin epidemiyolojisini anlamak ve *Salmonella*'nın serotiplenmesi için *Salmonella* izolatları, O, H ve Vi antijenlerine göre Kauffmann-White şeması kullanılarak serotiplenir. Salmonellalarda O antijeni (somatik), H antijeni (kirpik) ve Vi (yüzey antijeni) olmak üzere üç çeşit antijeni vardır (Fitzgerald ve ark. 2007).

##### **2.2.1.4.1. O Antijeni :**

Gram-negatif bakterilerin dış zarında lipopolisakkarit (LPS) yapıda olan bir maddedir ve hücre bileşenleri değişkendir. İki ila sekiz şeker kalıntısı içeren oligosakkarit tekrarları bulunur. Çoğunlukla mevcut şeker türleri, yapıdaki düzenleri ve aralarındaki bağlantılar da varyasyonlar oluşur. Konakçı bağışıklık sistemi, bakteriyofajlar ve diğer çevresel faktörler tarafından O antijeni yoğun olarak seçilebilir. Bakteriler için önemli olan O antijen çeşitliliği bakteriyel serotipleme için ortak bir temeldir, çünkü farklı klonların kendine özgü seçicilik sağlayan bir yüzey sunmasını sağlar.

Bakterilerin doğal ortamlarında hayatta kalması O antijenin varlığı önemlidir ve bakteriyel virülansta rol oynar. Kauffmann-White-Le Minor şemasında belirlenen 46 O serogrup bulunur ( Liu ve ark. 2014).

##### **2.2.1.4.2. H Antijeni :**

*Salmonella*'da 114 adet H antijeni bulunur (MCQuiston ve ark. 2004 ). Temel olarak faz 1 H antijeni ve faz 2 H antijeni ifade eden iki gen, *fliC* ve *fliB*'den biri tarafından kodlanan *Salmonella*'nın H antijenleri iyi tanımlanmıştır ve *fliC* gen flagella biyosentez operonların birinde yer alır. Diğer enterik bakterilerde homologları bulunan bu gen tüm salmonellalarda bulunur. *Salmonella enterica*'ya özgü olan ve *S. enterica* alttürlerinin dördünde (alt türler I, II, IIIb ve VI) bulunan

genomun bir bölgesinde *fljB* geni yer alır. İki flagellin lokus *fliC* ve *fljB*, bir faz varyasyon mekanizması vasıtasıyla tek bir hücrede bir seferde sadece bir antijenin ifade edildiği şekilde koordine olarak düzenlenir. İki flagellin tipini ifade eden serotiplere difazik denir; sadece bir flagellar antijen tipine sahip olanlar monofazik olarak kabul edilir. Alttürler IIIa, IV, VII ve *S.bongori fljB* operonunu içermez ve tarihsel olarak monofaziktir. Nadir durumlarda, *Salmonella* izolatları üçüncü bir flagellar antijeni eksprese eder ve serotip trifazik olarak adlandırılır. Bu iki flagellin *fliC* ve *fljB*, bir faz değişim mekanizması vasıtasıyla tek bir hücrede bir seferde sadece bir antijenin eksprese edileceği şekilde düzenlenir. İki flagellin tipini ifade eden serotiplere difazik, sadece bir flagellar antijen tipine sahip olanlar monofazik olarak adlandırılır.

*FljB* operonunu içermeyen alttürler IIIa, IV, VII ve *S. bongori* tarihsel olarak monofaziktir. Bazen de, üçüncü bir flagellar antijeni eksprese eden *Salmonella* izolatları trifazik olarak adlandırılır (McQuiston ve ark. 2011).

#### **2.2.1.4.3. Vi Antijeni :**

Salmonellaların iki serotipi olan *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi C'de bulunan Vi antijeni, insanlarda ciddi enfeksiyonlara sebep olan kapsüler polisakkarittir. 1934 yılında Felix ve Pitt Farelerdeki *S. Typhi* virülansını artırma ve tavşanlarda bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneğine dayanarak *S. Typhi*'yi kapsayan bu yüzey yapısını keşfettikten sonra bu virulens için "Vi antijen" adını vermişlerdir (Payant ve Popoff 1996).

Yapısal ve biyokimyasal özelliklere dayanarak, *S. Typhi*'nin Vi antijeni bir grup I polisakarit olarak düşünülebilir. Vi antijeninin ekspresyonu ayrılmış lokuslar, *viaA*, *viaB* ve *ompB* ile kontrol edilir. *S. Typhi*'nin kromozomunda bulunan *viaA* lokusu, enterik bakterilerde yaygın olarak bulunur. *S. Typhi*'nin kromozomunda bulunan *viaB* lokusu, Vi ekspresyon suşlarına özgüdür ve Vi antijen ekspresyonu için gerekli yapısal genlerden oluşur. *OmpR* ve *envZ* genlerini içeren *ompB* lokusu, *S. Typhimurium*'un kromozomunda bulunur ve Vi antijeninin ekspresyonunda da rol oynadığı bildirilmiştir (Payant ve Popoff 1996).

### **2.2.1.5. *Salmonella* Serotipleri**

*Salmonella* grubu bakterilerin serotiplendirilmesi yapılırken; Kaufman-White Şeması (Avrupa), Edward-Ewing Şeması (ABD), DNA temeline dayalı tiplendirme, biyokimyasal tiplendirme, faj tiplendirme klasifikasyon metodları kullanılmaktadır. Serotiplerin sadece insanlarda enfeksiyona neden olanları; *S. Typhi* ve *S. Paratyphi A* ve *B*, tifoid ve paratifoid ateş etkenleri olarak bilinir. Yüksek ateş ve yüksek mortalite ile seyreden uzun inkübasyon süresine sahip serotiplerdir. Serotipler sadece hayvanlarda enfeksiyona neden olanları içerisinde *S. Pullorum* ve *S. Gallinarum*, kanatlı hayvanlarda hareketsiz serotipler olarak bilinir. *S. Duplin* sığırlarda, *S. Choleraesuis* domuzlarda, *S. Abortus-equi* atlarda, *S. Abortus-ovis* koyunlarda hastalığa sebep olan patojen etkenler olup gıdalarda da bulunabilmektedir. *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, *S. Hadar*, *S. Newport*, *S. Derby*, *S. Agona*, *S. Heidelberh*, *S. Thompson* ve *S. Stanley* en yaygın izole edilen serotipler arasında bulunmaktadır (Tonbak ve ark. 2017). Hiçbir hastalık belirtisi göstermeden etrafa saçıldıktan ve genellikle gastroenteritle karakterize bu serotipler konakçı spesifik olmadıkları için tifoid etkenlere göre epidemiyolojileri daha karmaşıktır (Tonbak ve ark. 2017).

Enterobakteri familyasında bulunan salmonellalar enterobakterilerin genel özelliklerini taşımakla birlikte antijenik yapılarına ve antijenik farklılıklarına göre serotiplere ayrılmışlardır. Salmonellaların günümüzde antijenik formülleri farklılık gösteren 2500 den fazla serotip varlığı tanımlanmıştır (Akan 2008). Salmonellaların 11 serotipi mevcuttur ve bunlar A'dan G'ye kadar isimlendirilmiştir. *S. Paratyphi A*, A grubunda, *S. Paratyphi B*, B grubunda, *S. Paratyphi C*, C grubunda, *S. Typhi* ve *S. enteridis*'de D grubunda yer almaktadır (Balcı ve ark. 1999).

### **2.2.1.6. *Salmonella* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi**

*Salmonella*, kümes hayvanları, sürüngenler, çiftlik hayvanları, kemiriciler, evcil hayvanlar, kuşlar ve insanlarda bulunabilir. Organizmalar böcekler ve diğer canlılar tarafından su, toprak ve mutfak yüzeyleri gibi çok sayıda yere bulaşabilir ve dışkıdan atılırlar. İnsanda yüksek oranda adapte olan serotipler *Salmonella Typhi* ve *Salmonella Paratyphi*'dir ve insan harici diğer konaklarda hastalık yapmazlar (Nwabor ve ark. 2015; Us 2016).

*Salmonella Pullorum* ve *Salmonella Gallinarum* yüksek oranda konakçı adaptif tavuk patojenleridir ve insan patojeni değildir. Bir domuz patojeni olan *Salmonella Choleraesuis*, insanlarda bazen ciddi sistemik enfeksiyonlara sebep olur (Nwabor ve ark. 2015; Us 2016). *Salmonella Typhi* ve *Salmonella Paratyphi* insanda safra kesesinde yaşayabilir ve kronik taşıyıcılık oluşturabilir. Enfeksiyonun görülme sıklığı yaz ve sonbahar aylarında kontamine olmuş besinlerle enfekte olan 5 yaşının altındaki çocuklar ve 60 yaşının üstündeki yetişkinlerde en fazladır (Nwabor ve ark. 2015; Us 2016).

Enfeksiyona neden olan salmonellaların bulaşma kaynağı genellikle hasta insanlar ve özellikle safra ve bağırsaklarında salmonellaları devamlı taşıyan sürekli taşıyıcıların dışkılarıdır. Bu hastalar bakterileri dışkılarıyla dışarı atarlar bu kimselerin besin maddeleri ile uğraşmaları tehlikeyi artırır. Salmonellalara bağlı olarak tifo geçirenlerin genellikle %3 ü devamlı *Salmonella* taşıyıcısı olurlar. Bu hastalar daha çok bakterileri safra keselerinde, bağırsaklarında ve azda olsa üriner sistemlerinde taşırlar. Tuvalet temizliği ve ellerin devamlı olarak sabunla yıkanmaması ülkemizde bağırsak yolu ile bulaşan mikroorganizmaların yayılmasında büyük önem taşır (Bilgehan 2000).

Tavukların yanısıra hindi, bildircin, güvercin, devekuşu, papağan gibi diğer kanatlı hayvanlarda *Salmonella* türleri tifo, pullorum ve paratifo gibi hastalıklara neden olmaktadır. Kanatlı hayvan ve ürünlerinden izole edilen salmonellalar, diğer hayvanlar ve hayvansal kaynaklı gıdalardan izole edilen salmonellalardan daha fazla olduğu bildirilmektedir. Tüm dünyada kanatlı etlerinin tüketiminin artmasıyla kanatlı kaynaklı zoonoz hastalıklarda bir artış görülmektedir.

Bu sebeple, salmonellalar ile kontamine olmuş kanatlı etleri ve bunlardan hazırlanan çeşitli ürünler (sucuk, salam, sosis vs.), az pişmiş ya da pişmemiş yumurtalar ve bu yumurtaları içeren ürünler halk sağlığı açısından tehlike oluşturmaktadır (Aksakal 2003).

### 2.2.1.7. Patogenez

*Salmonellalar*, ağızdan alınıp mideyi geçtikten sonra ince bağırsağın mukozasına ulaşır ve peyer plaklarında bulunan M hücrelerine ve enterositlerin içine yerleşirler. *Salmonellalar* endositik vakuollerin içine yerleşir ve burada sayılarını arttırlar (Us 2016).

*Salmonella* enfeksiyonlarının insanlardaki şiddeti, ilgili serotipe ve insan konakçının sağlık durumuna bağlı olarak değişir. 5 yaşın altındaki çocuklar, yaşlı insanlar ve immünsüpresyonu olan hastalar sağlıklı bireylere göre *Salmonella* enfeksiyonuna daha yatkındır. *Salmonella*'nın neredeyse tüm suşları, insan konakçı hücrelerinde istila, çoğalma ve hayatta kalma yeteneğine sahip olduklarından, potansiyel olarak ölümcül hastalığa yol açan patojeniktir. *Salmonella* dikkat çekici özelliğini fagositik olmayan insan konakçı hücrelerini istila ederken kendi fagozitozunu indükleyerek konakçı hücreye erişim sağlar. *Salmonella* sindirim sistemine kontamine olan gıda ve su ile girdiğinde bağırsak duvarını kaplayan epitelyal hücrelere nüfuz etme eğilimindedir (Eng ve ark. 2015).

*Salmonella*'nın patojenisitesinin moleküler mekanizması hakkındaki bilgiler arttıkça *Salmonella*'nın olası virülans faktörleri daha iyi anlaşılmıştır. Konak hücrelerde *Salmonella*'nın hayatta kalmasına ve çoğalmasına katkı sağlayan efektör proteinlerinin olduğu açıklığa kavuşturulmuştur. *Salmonella*'nın virülans genleri genellikle, *Salmonella* Patojenite Adaları (SPI) adı verilen kromozom üzerine dağıtılan bir bölgede yer almaktadır. Yakın zamana kadar, sırasıyla santisom 63, 31, 82, 92 ve 25 cs'de olan beş SPI (SPI 1-5), *Salmonella* kromozomunda belirtilmiştir (Nwabor ve ark. 2015).

Organizmanın virülans faktörüne karşı çeşitli hücresele aktivitelere her bir SPI'nin sorumluluğu vardır. *Salmonella* virülans tespit edilen hem endotoksin hem de ekzotoksin üretir *Salmonella*'nın dış lipopolisakkarid (LPS) membranının endotoksin olan lipit kısmı çeşitli in vitro ve in vivo biyolojik yanıtlar oluşturmaktadır. *Salmonella*'nın en iyi çalışılan eksotoksini, yaklaşık 29 kDa'lık ısıya dayanıksız ve Stn geni tarafından kodlanır (Nwabor ve ark. 2015).

### **2.2.1.8. Sebep Olduğu Hastalıklar**

#### **2.2.1.8.1. Enterik Ateş( Tifo)**

A, B ve C. Paratifoid ateşinin klinik semptomları tifo ateşinden ayırt edilemediğinden, “enterik ateş” terimi her iki ateş için de toplu olarak kullanılır ve hem *S. Typhi* hem de *S. Paratyphi* tifo *Salmonella* olarak adlandırılır. İsimleri tıbbi mikrobiyologlar tarafından kafa karışıklığına neden olma ihtimali vardır. Serovar Paratyphi B şimdi serovar Schottmuelleri olarak adlandırılırken, serovar Paratyphi C bir zamanlar serovar Hirschfeldii olarak adlandırılmıştı. Enterobakteriyologlar, Schottmuelleri ve Hirschfeldii serovar adlarının sırasıyla Serovar Paratyphi B ve Paratyphi C için kullanılmasını teşvik ederse karışıklık önlenmiş olacaktır. (Ezaki ve ark. 2000).

İnsanlar iki tip tifo *Salmonella* için tek rezervuardır. Organizmalar, bireylerin kontamine olmuş suyun gıda yoluyla alınması yoluyla bulaşır. Enterik ateş, baş ağrısı, karın ağrısı ve diyare (veya kabızlık) gibi ateşli semptomlarla birlikte bir hafta veya daha fazla bir inkübasyon periyodu ile karakterizedir. Diyare çocuklarda daha sık görülürken, immünsüpresyonu olan hastalarda kontinansın gelişmesi daha olasıdır. Hastalık sırasında düşük dereceli ateşle ( $> 37.5^{\circ} \text{C}$  ila  $38.2^{\circ} \text{C}$ ) başlarken enterik ateş, ikinci haftada yavaş yavaş yüksek dereceli ateşe ( $> 38.2^{\circ} \text{C}$  ila  $41.5^{\circ} \text{C}$ ) kadar yükselen spesifik bir ateş paterni gösterir. Enfekte hastalarda ateşin yanı sıra, miyalji, bradikardi, hepatomegali, splenomegali olabilir ve göğüslerinde ve karnında gül lekeleri (rozeoller) denen deri döküntüleri görülebilir (Eng ve ark. 2015).

#### **2.2.1.8.2. Akut Gastroenterit**

En yaygın *Salmonella* enfeksiyonu akut gastroenterittir. İnkübasyon süresi, kontamine yiyecek veya suyun alınmasından 4 saat ila 72 saat arasında değişebilir. Ateş başlaması titreme, bulantı, kusma, abdominal kramp ve ishal akut gastroenteritin semptomları arasındadır. Bir ateş varsa, genellikle 72 saatte düşer. İshal genellikle, 3-7 gün içerisinde kendini sınırlar ve bazen bu ishal kanlı olabilir (Chen ve ark. 2013).

*Salmonella* ortalama 5 hafta süren enfeksiyondan sonra dışkıyla atılır, Küçük çocuklarda, atılım süresi uzayabilir. Nadir olarak enfeksiyondan 8 hafta sonra devam eden *Salmonella* atılımı daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilir (Chen ve ark. 2013).

#### **2.2.1.8.3. Bakteriyemi**

Enfekte kişilerin% 5-10'unda bakteriyemi görülür. Bazılarında menenjit ve kemik ve eklem enfeksiyonlarına sebep olabilir. Uzun süreli veya tekrarlayan *Salmonella* enfeksiyonu İmmün sistemi baskılanmış hastalar, özellikle de hücresel bağışıklığı bozulmuş hastalarda görülebilir. Yetişkinlerde bakteriyemi daha da ciddidir. Bu, hem organizmanın dayanıklılığını hem de bakteriyemi gelişen kişilerin komorbiditelerini yansıtır. Bu bakteriyemik hastalar, hem açık hem de subklinik bağırsak enfeksiyonu olan çok sayıda insanın küçük bir yüzdesini oluşturur. Pek çok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede *Salmonella* ilişkili kan dolaşımı veya fokal enfeksiyon nispeten seyrek görülmesine de, organizmalar, özellikle az gelişmiş bazı ülkelerde, özellikle duyarlı çocuklarda ve HIV ile enfekte yetişkinlerde, kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan en yaygın bakteriler arasındadır (Hohmann 2001; Chen ve ark. 2013).

#### **2.2.1.8.4. Kronik Taşıyıcılık**

Akut enfeksiyon veya akut hastalıktan 12 ay sonra dışkıda pozitif kültür olarak tanımlanması *S. Typhi* taşıyıcı statüsü olarak halk sağlığı endişesidir. Yıllar boyunca *S. Typhi*'yi taşıyıcılar bireysel olarak enfekte edebilirler ve endemik bölgelerde ve salgınlar sırasında tüm insan enfeksiyonlarından sorumludurlar (Sanchez-Vargas ve ark. 2011).

Kronik taşıyıcınının dışkısı yiyecek ürünlerini veya su kaynaklarını kontamine olduğunda *S. Typhi* bulaşımı, ortaya çıkar. *S. Typhi*'nin sadece rezervuarı insanlar olmasından dolayı, bulaşın ortadan kaldırılması ve hastalıkların önlenmesi için, kronik taşıyıcıları araştırmak ve taşıyıcı statüsünü ortadan kaldırmak gereklidir (Sanchez-Vargas ve ark. 2011).

## 2.2.2. *Shigella* spp.

### 2.2.2.1. Tarihçe

Japon bilim adamı Shiga tarafından keşfedilen *Shigella*, cins olarak 1950'lerde kabul edildi. 1896'da Kiyoshi Shiga tarafından ilk *Shigella* türü olan *S. dysenteriae* tip 1, keşfedilmiştir. 19. yüzyılın sonlarında Japonya'da periyodik olarak meydana gelen on binlerce ölümcül hastayı etkileyen dizanteri salgınları, özellikle 1897 sekiri salgını, % 20'lik bir ölüm oranıyla 91.000 kişiyi etkilemiştir. Bunun üzerine Shiga, Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü'nde 36 dizanteri hastası üzerinde çalışmıştır ve dışkı örneklerinde Gram negatif, dekstrozu fermente eden bir basil izole etmiştir. Organizmanın alt kültürü köpeklere ishale neden olduğu gözlenmiştir. Shiga, başlangıçta *Bacillus* dizanteri olarak adlandırdığı organizmayı karakterize etmeyi sürdürmüş, özellikle, organizmanın toksik faktörler ürettiğini açıklamıştır. Shiga'nın dizanteri *Bacillus*'u keşfettikten sonra diğer araştırmacılar tarafından benzer organizmalar bildirilmiş ve *Shigella* cinsine ve *S. dysenteriae*, *S. flexneri* olarak ilaveler yapılarak taksonomik olarak yerleştirilme gerçekleştirilmiştir. Sonra isimlendirmede birkaç revizyon gerçekleşmiştir. Bergey'in Determinatif Bakteriyoloji El Kitabının 1930 baskısında, bu cinse, ilk olarak *Shigella* adı verilmiştir (Niyogi 2005).

### 2.2.2.2. Morfolojik Özellikleri ve Sınıflandırılması

*Shigella*, *Enterobacteriaceae* familyasına ait Gram-negatif, hareketsiz basillerdir. *Shigella* cinsi epidemiyolojik amaçlar için, *S. boydii*, *S. flexneri*, *S. dysenteriae* ve *S. sonnei* olmak üzere dört türe ayrılır. İlk üç türün birden fazla serotipi vardır. 1890'larda özellikle de sanitasyonun yetersiz olduğu daha az gelişmiş ülkelerde, halk sağlığı için önemli bir tehdit olan *Shigella* türleri, basil dizanteri veya shigellosisin temel etiyolojik ajan olarak suçlanmaktadır. *S. sonnei* ve *S. boydii*, çoğunlukla sulu veya kanlı ishalin olabileceği gibi nispeten hafif hastalığa da neden olabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde endemik shigellosisin başlıca nedeni *S. flexneri*'dir (Escobar-Pa'ramo ve ark. 2003; WHO 2005; Yang ve ark. 2007).

Tüm *Shigella* türleri, kolonu istila ederek ve kolonik epitelyumun düzensiz tahribatına neden olarak akut kanlı ishale neden olurlar.



Bu, mikro-ülser ve enflamatuvar eksüda oluşumuna yol açar ve dışkıda inflamatuvar hücreler (polimorfonükleer lökositler, PMN'ler) ve kanın görünmesine sebep olur. Diyare dışkısı gram başına  $10^6$  ve  $10^8$  *Shigella* içerir. Organizma çevresel koşullara çok duyarlıdır ve özellikle kurutulduğunda veya doğrudan güneş ışığına maruz kaldığında hızla canlılığını yitirmektedir. *Shigella* suşlarının çeşitli kromozomal genlerin sekanslarının filogenetik analizi, en az yedi farklı gruba ait olduğunu göstermiştir (Escobar-Pa' ramo ve ark. 2003; WHO 2005; Yang ve ark. 2007).

Tablo 1: *Shigella*'nın türleri ve serogrupları (WHO 2005)

Cins	Serogrup	Serotip
<i>S. dysenteriae</i>	A	1-15
<i>S. flexneri</i>	B	1-6 (15 alt tip ile)
<i>S. boydii</i>	C	1-18
<i>S. sonnei</i>	D	1

#### 2.2.2.3. *Biyokimyasal Özellikleri*

*Shigella* cinsi indol pozitif, üre ve oksidaz negatif olup laktozu fermente etmezler, gaz veya hidrojen sülfid üretimi yoktur (Goldberg, 2013). Suşlar, 20 °C ve 46 °C sıcaklıklarda ama ideal olarak 37 °C'de ve 5.0 ila 7.5 arasında bir pH seviyesinde ürerler (Prabhurajeshwar ve Kelmani 2018).

#### 2.2.2.4. *Epidemiyoloji*

*Shigella* türlerinin sebep olduğu bakteriyel dizanteri, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde her yıl 1 milyon ölümlerle birlikte 165 milyon vakaya neden olmaktadır (Goldberg 2013). Bulaş, doğrudan insandan insana veya kontamine gıda ve su yoluyla gerçekleşebilir. Gelişmiş ülkelerde, vakaların çoğu semptomatik enfeksiyonu olan kişilerden fekal-oral yayılım yoluyla bulaşmaktadır (Goldberg 2013). Birleşik Devletler'deki salgınlar, ağırlıklı olarak gündüz bakım merkezleri veya gözaltı kurumları gibi kurumlarda ve daha az yaygın olarak gıda veya içme suyunun ortak kaynaklı kontamine olmasıyla ortaya çıkmaktadır (Goldberg 2013).

Şigellozis, Amerika Birleşik Devletleri'nde ağırlıklı olarak çocukları etkiler; 4 yaş arası çocuklar arasında insidans 2008 yılında 28 vaka / 100.000 popülasyon olup, 4-11 yaş arası çocuklarda insidans 25.67 vaka / 100.000 popülasyon olmuştur. *Shigella* vakaları ABD' de en çok Haziran ile Ekim arasında görülür ve aralık'tan şubat'a kadar vakalarda azalma olur. Şigelloz, ABD'de en çok gündüz bakım merkezlerinde ve kentsel merkezler ya da kalabalık yaşam koşullarına sahip bölgelerde görülür. Şigellozis salgınlarında patates veya makarna salataları gibi soğuk salatalar, yaygın olarak rol oynamaktadır (Goldberg 2013).

ABD ve Avrupa'da, göçmen işçiler, gelişmekte olan ülkelere seyahat edenler, gözaltındaki bulunan kişiler ve eşcinsel erkeklerin çoğu enfekte olmaktadır. En yaygın bulaşma şekli fekal-oral temas olmasına rağmen seyrek olarak, bulaşma kontamine yiyecek ve su veya fomitlerle ilişkilidir. Organizma genellikle çevrede zayıf kalmaktadır. Hiçbir birey grubunun şigellozise karşı bağışıklığı bildirilmemiştir. Tedavi merkezlerinde yapılan çeşitli araştırma sonuçlarına göre, *Shigella* diyare vakalarının % 5-15 ile ve dizanteri vakalarının % 30-50'si ile ilişkili olduğunu gösterilmektedir. Endemik şigelloz gelişmekte olan ülkelerde yaşayan beş yaşından küçük çocuklarda diyare ilişkili ölümlerin, % 75'inden ve tüm ishal ölümlerinin yaklaşık % 10'undan sorumlu tutulmaktadır (Niyogi 2005).

Dünya çapında, yılda 140 milyondan fazla diyare olayı *Shigella* enfeksiyonu meydana gelmektedir ve % 60'ı 5 yaşın altındaki çocuklardan olan 600.000 vaka ölümlerine sonuçlanmaktadır. Dört *Shigella* türü arasında gelişmekte olan ülkelerde en sık izole edilen ve en sık görülen bakteriyel dizanteri nedeni *S. flexneri* dir. *S. sonnei* iyileştirilmiş su kaynakları ve sanitasyonu olan ülkelerde daha baskın türdür (Casabonne 2016).

Doğrudan kişi-insan bulaşması, kontamine gıda ve su iletimi ve mide asitlerine olan düşük duyarlılığı, bakterinin düşük enfeksiyöz dozu, bu hastalığın yaygın yayılımını ile açıklayabilir. *Shigella* bakterisinin bulaşmasında ev sineklerinin katkısı da bu bakterinin yayılma nedenleri arasında eklenmiştir. Seyahatle ilgili diyare vakaları arasında da sayılmaktadır. *Shigella* enfeksiyonuna bağlı sistemik komplikasyonlar fazla görülmemekle birlikte immün sistemi baskılanmış hastalarda şigelleme vakaları bildirilmiştir.

Mevsimsel bir rahatsızlık olan şigellozisin semptomları hafif sulu ishalden ciddi inflamatuvar basiller dizanteriye kadar seyredebilir. Gelişmekte olan ülkelerde endemik şigellozun ana sebebi *S. flexneri* iken kötü hijyen ve yetersiz hijyen uygulamalarıyla aşırı kalabalık bölgelerde ölümcül salgınlardan *S. dysenteriae* type 1 sorumludur. Genellikle sulu ile kanlı arasında değişen daha hafif diyareye *S. sonnei* ve *S. boydii* neden olurlar (Lima ve ark. 2015).

#### **2.2.2.5. Pathogenez**

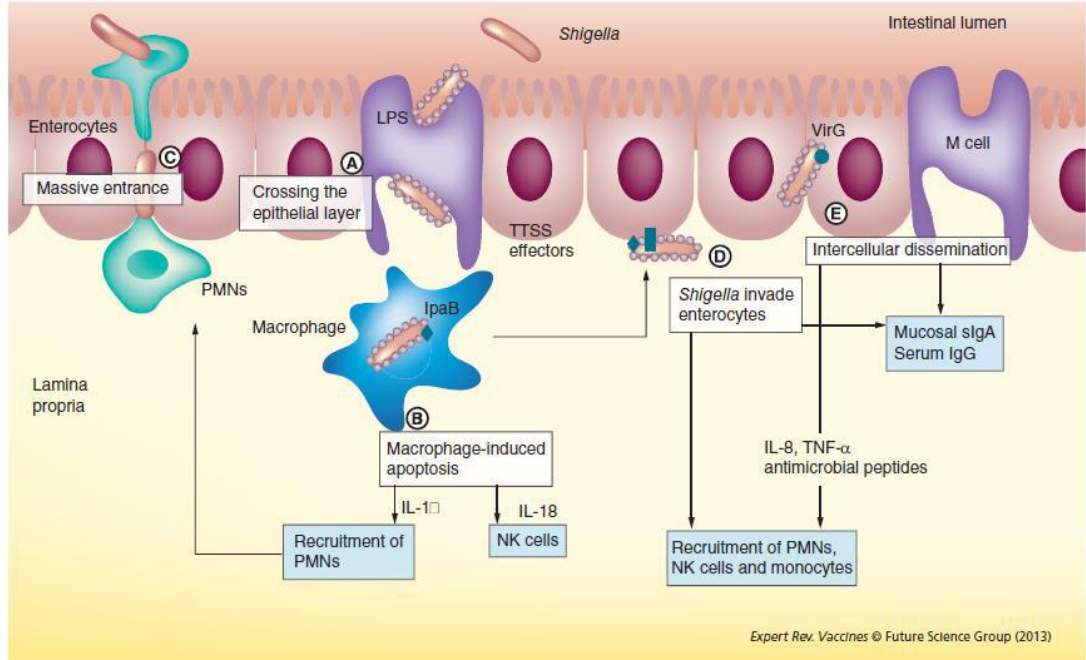
Kontamine gıda veya su ile insan vücuduna giren *Shigella* spp. Fekal-oral yolla bulaşır. Oldukça bulaşıcı olan shigellanın 10 ila 100 tanesi, mikroorganizmanın hastalığa neden olması için yeterlidir (Schroeder ve Hilbi 2008). Enterotoksinler ve efektör proteinler dahil olmak üzere çeşitli virülans faktörlerinin üretimi yoluyla gastrointestinal mukoza üzerindeki etkilerini gösteren *Shigella* cinsinin bütün üyeleri, insan-sınırlı patojenlerdir (Casabonne 2016).

*Shigella*'nın patogenezinin temeli, insan bağırsak epiteline yayılma ve kolonize etme yeteneğidir. Bu polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu ile yoğun bir akut inflamatuvar yanıtı tetikler. *Shigella*'nın patogenezi, bakterilerin Gastrointestinal İlişkili Lenfoid Doku (GALT) ile ilişkili M hücreleri aracılığıyla kolonik mukozayı geçmesiyle ilişkili olan çok aşamalı bir süreçtir. Bakteriler daha sonra epitel hücrelerine yayılır ve bakterilerin hücre içine ve hücre dokusuna girmesini kolaylaştıran güçlü inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynayan interlökin 8 gibi pro-inflamatuvar araçları üretmek için bu hücreleri yeniden programlayabilme yeteneğine sahiptir. Epitelyal hücrelerin invazyonundan sorumlu olan virülans belirleyicilerinin çoğu, virülan *Shigella*'nın 213 kilobaz (kb) plazmid üzerinde kodlanır (Torres 2004). *Shigella*, kolonun epitel yüzeyini enfekte ederek, konakçı hücre sitoplazmasına girerek ve hücrelere yayılarak akut inflamasyona sebep olur.

#### **2.2.2.6. Virülans Plazmidi**

*Shigella*'da virülans plazmidi ve ilişkili virülans genleri doku invazyonunu ve hücre içi yaşam tarzında önemli bir belirleyicidir. Çevresel değişikliklere cevap veren bu virülans genleri bir regülatör ağın sıkı denetimi altındadır.

Virülans plasmidinin ekspresyonunu uyaran ana tetikleyici, 37 °C'ye bir sıcaklık değişimidir. *Shigella*, yutulduğunda bağırsak epitelyal hücrelerini kolondaki antijen örnekleyici mikrofold hücreleri (M hücreleri) boyunca işgal eder. Bakteriler daha sonra lenfoid foliküldeki dendritik hücreler ve yerleşik makrofajlar tarafından fagositoz edilir (Thompson 2016).



Şekil 2: Gastrointestinal epitelin *Shigella* tarafından işgali (Thompson 2016).

*Shigella*, invazyon plasmid antijen (Ipa) IpaB yoluyla fagozomal zarı eriterek makrofajdaki fagositik vaküolden hızla kaçarak bozunmayı önler. Kaçıştan sonra *Shigella*'dan dolayı makrofajın apoptotik hücre ölümü gerçekleşir. Bu, güçlü bir bağırsak iltihabi tepkisini uyaran proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin (IL) -1 $\beta$  ve IL-18) salınmasına neden olur (Thompson 2016).

Makrofajdan kurtulan bakteriler daha sonra, konakçı hücreyi istila etmek ve sitoplazmada replike olmak için, bir tip 3 salgılama sistemi (T3SS) kullandığı enterositlerin taban yüzeyine ulaşır. Enterositi istila etmek için T3SS'nin ucu (IpaB, IpaC ve IpaD proteinlerinden oluşur) konak hücreye yerleştirilir ve diğer proteinlerin taşındığı bir gözenek meydana getirilir (Thompson 2016).

### **2.2.2.7. Toksinler**

*Shigella* suşları üç ayrı enterotoksin üretebilir; dört türün tamamı tarafından üretilen virulans plazmid kodlanmış ShET2, *S. flexneri* 2a tarafından üretilen kromozom olarak kodlanan ShET1 ve *S. dysenteriae* 1 tarafından üretilen Shiga toksini (Stx). Bu enterotoksinlerin her biri bağırsak salgısının çözünenlerini uyarır. *S. dysenteriae* 1 ile enfekte olan çocukların %80 ninde Stx'in aracılık ettiği hemolitik üremik sendromu(HÜS) görülmektedir. Stx, genetik ve yapısal olarak enterohemorajik *E. coli* O157: H7 gibi bazı *E. coli* suşları tarafından üretilen Stx1 ve Stx2 toksinlerine benzerdir ve enfekte çocuklarda hemolitik üremik sendrom insidansı iki patojen için benzerdir (Goldberg, 2013). ShET1, bağırsak sıvısı birikmesine neden olur ve net sıvı salgılanmasına neden olur. ShET2 birçok *Shigella* serotipinde bulunur ve büyük invazyon plazmidini üzerinde bulunan sen geni tarafından kodlanır (Thompson 2016).

### **2.2.3. Escherichia coli**

#### **2.2.3.1. Tarihçe**

Theodor Escherich, *Bacterium coli* adını verdiği ve çocukluk ishali sebebi olarak tanımladığı *E. coli*'nin ilk tanım olarak yazılı bilimsel geçmişi 1885 yılında başlamıştır. Bu bakteri daha sonra 1958'de *Escherichia coli* olarak keşfedicisinin onuruna resmen kabul edildi (Kuhnert ve ark. 2000).

Kaliforniya'lı ağır kanlı diyareli bir kadın hastadan izole edilen *Escherichia coli* O157:H7 (Enterohemorajik *E. coli*, Verotoksijenik *E. coli*) ilk kez 1975'de rapor edilmiştir. *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan ve sığır eti hamburgerlerin yeterli bir şekilde pişirilmemiş tüketilmesi sonucu ortaya çıkan *Escherichia coli* türü bakterinin patojen bir serotipi olan EHEC O157:H7 halk sağlığı açısından önem derecesi yüksek bir bakteridir. Oregon ve Michigan'da 1982 de kanlı kolit ile seyreden iki salgında hastalığa sebep olan gıda kaynaklı patojen bakteri olarak tanımlanmasıyla önem kazanmıştır.

Günümüzde ABD başta olmak üzere pek çok ülkede *E. coli* O157:H7, ölümle sonuçlanan gıda zehirlenmelerine yol açmaktadır. İlk 1982'de *E. coli* O157:H7 insanlar için patojen olduğu anlaşılmıştır (Aytaç ve ark. 2001; Sezgin ve Kök 2015).

### **2.2.3.2.Sınıflandırma**

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteroaggregatif *E. coli* (EAEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroinvazif *E. coli* (EIEC), yaygın olarak Diffüz adheran *E. coli* (DAEC) veya verositotoksijenik *E. coli* (VTEC) insanlarda ishale neden olan *Escherichia coli* suşlarıdır. VTEC suşlarından biri olan, Shiga toksini üreten *E. coli* (STEC) O157: H7 suşu, ishal, kanlı diyare, hemorajik kolit ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) ile ilişkilidir (Lupindu 2018).

### **2.2.3.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri**

*Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde *Escherichia* genusuna bağlı, *Escherichia coli* (*E.coli*), Gram negatif, fakültatif anaerob, çoğunlukla hareketli, sporsuz, çubuk şeklinde bir bakteridir (Temelli 2002). Hareketsiz suşları da vardır. EMB agarda metalik refle veren koloniler ve MacConkey agarda pembe koloniler oluşturur. Sitrat ve oksidaz testleri negatiftir. İndol ve Metil Red (MR) testleri pozitifdir. IMViC testleri (++--) dir. H<sub>2</sub>S genellikle oluşturmazlar. *E. coli* birçok karbonhidratı (laktoz, mannitol, glukoz) asit ve gaz oluşturarak fermente eder. Nitratları nitrite indirir. *E. coli* 'lerin somatik O, flagellar H, kapsüler K ve fimbrial (Pilus) antijenleri bulunur (<http://www.mikrobiyoloji.org> 10 Mayıs 2018).

### **2.2.3.4. Epidemiyoloji**

Farklı kıtalardaki değişik ülkelerden *E coli* O157 ile insan enfeksiyonu bildirilmiştir. HÜS'un endemik olduğu Arjantin'de, yüksek oranlar, Kuzey Amerika'da 5 katından daha yüksek bir insidansa sahiptir ve HÜS'lü birçok hastada *E coli* O157 enfeksiyonu vardır. *E coli* O157 ile enfeksiyon, dünyanın genelinde sıcak yaz aylarında daha sık görülür. Bu veriler iklimsel faktörlerin insan enfeksiyonu insidansını belirlemede önemli bir etken olduğunu göstermektedir (Mead ve Griffin 1998).

*Escherichia coli* O157: H7 gıda ve su tüketimi ile kişiden kişiye bulaşma yoluyla hemorajik kolit ve diğer hastalıklara neden olabilir. *E. coli* O157: H7 ile enfeksiyon gelişmiş ülkelerde gıda kaynaklı bir hastalık haline gelmiştir. Yaygın bulaşma yollarından biri, kontamine sığır ve sığırdan elde edilen ürünlerin tüketimi gibi görünmektedir (Radu ve ark. 1998).

Birçok sağlıklı sığırdan izole edilen ve bu hayvanlarda bir patojen olarak gösterilmeyen *E. coli* O157: H7 için Sığırlar hayvan rezervuarı olarak kabul edilir (Rahal ve ark. 2012). Hamburgerler salgınlara sebep olmuştur. Domuzlar, koyunlar ve geyikler de STEC taşıyabilir. Organizmaların çok az sayısı hastalığa neden olabildiği için, bireyden bireye, aile içinde ve kreşde yayılma, hastalığın daha fazla yayılmasına sebep olmuştur. HÜS'lü bir çocuğun aile ilişkilerinde, toksinlere ve O157 lipopolisakkaridine karşı antikorların gösterdiği vakalar bildirilmektedir. Süt çiftliklerine ve hayvanat bahçelerine kısa ziyaretler bile, çocuklar için risklidir. Kirlenmiş sularda kısa süreli yüzme ciddi enfeksiyonlara yol açabilir (Ochoa ve Cleary 2003).

*E. coli* O157: H7 enfeksiyonlarının çoğu gıda kaynaklıdır. Hamburger, hemorajik kolit salgınlarının çoğunda şüpheli bir besin olarak görülmüştür. Çiğ süt, ilk defa 1986 yılında *E. coli* O157: H7 suşunu kaynağı olarak bildirilmiştir. Süt çiftliklerinden çiğ süt içen çocuklarda daha sonra hemorajik kolit ve HÜS geliştiği bildirilmiştir. Birden fazla çalışmada, *E. coli* O157: H7 de dahil olmak üzere VTEC'nin asemptomatik sığırların dışkısından ve çiğ sütünden izole edilebildiğini gösterilmiştir. Hemorajik kolit ve *E. coli* O157: H7 arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. *E. coli* O157:H7 enfeksiyonunu atak hızı en fazla 5 yaş altı çocuklarda olduğu bildirilmiştir ( Padhye ve Doyle 1992).

#### **2.2.3.5. Patogenez**

*E. coli* O157: H7 insanlarda hastalığa sebep olacak şekilde iyi adapte olmuştur. Shiga toksini (Stx) de arasında bulunan organizmanın patojenitesine katkıda bulunan bir dizi virülans faktörü vardır. Stx'in HÜS dahil olmak üzere *E. coli* O157: H7 enfeksiyonunun ciddi komplikasyonlarından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Mohawk ve O'Brien 2011).

*E. coli* O157: H7, translokasyonlu intimin reseptörü, tip üç sekresyon sistemi (TTSS) ve enterohemolizin (pO157 plazmidini üzerinde bulunan) de dahil olduğu diğer önemli virülans faktörlerini ifade eder. Enterosit efüzyonunun lokusu veya LEE lokusu olarak bilinen 44 kb patojenlik adada bu faktörlerin çoğunun genleri bulunur (Mohawk ve O'Brien 2011).

Stx ailesi Stx1 ve Stx2 olarak iki alt grup içerir. Bu Shiga toksin serotiplerinin her birinin varyantları tarif edilmiştir: Stx1c, Stx1d, Stx2c, Stx2d, Stx2d-aktive edilebilir, Stx2e ve Stx2f. Aynı genel yapıya sahip olan Stx1 ve Stx2 toksinleri, Stx1'e karşı antikoru Stx2'yi nötralize etmeyecek ve bunun tersi olacak şekilde antijenik olarak farklıdır. Hem in vitro hem de farelerde spesifik aktivitelerde farklılık gösteren Stx1 ve Stx2 de aynı hareket tarzına sahiptir. Saflaştırılmış Stx1 veya Stx2 işlenmiş insan renal endotelyal hücrelerinin ile işlendiği zaman, toksisitede belirgin farklılıklar vardır. Stx2, yaklaşık olarak 1000 kat daha fazla toksiktir. Epidemiyolojik veriler göstermektedirki insanlarda Stx1 ve Stx2 toksisitesinde bir farklılık vardır. Stx2 üreten *E. coli* O157: H7 suşları, Stx1 üreten suşlardan daha çok HÜS ile ilişkilidir (Mohawk ve O'Brien 2011).

Hem ABD'de hem de başka yerlerde büyük diyare patojenleri olarak *E. coli* O157: H7 gibi Shiga toksini üreten *Escherichia coli* suşları, ortaya çıkmıştır. *Escherichia coli* (STEC) üreten Shiga toksin (Stx) Olguların büyük çoğunluğunda gastrointestinal enfeksiyonlara sebep olmuştur. En düşük riske sadece Stx1 üreten suşlar sahip iken, sadece Stx2 üreten suşlar en yüksek riske sahiptir (Ochoa ve Cleary 2003). Bunun yanında orta derece risk taşıyan suşlar, Stx1 ve Stx2'yi oluşturan suşlardır. Stx2d ve Stx2e genotip varyantlarının HÜS'a neden olma riski çok azdır veya hiç yoktur (Ochoa ve Cleary 2003).

#### **2.2.4. *Campylobacter spp.***

##### **2.2.4.1. Tarihçe**

*Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*'nin gastrointestinal insan patojenleri olarak küresel öneminden dolayı sayısız çalışmalar yapılmıştır. Bu bakteriler, çok sayıda kuş ve memeli türünün bağırsak mikrobiyotasında yaygın olarak bulunur ve insanlarda, genellikle kontamine et ürünleri, özellikle kümes hayvanı eti tüketimi yoluyla hastalığa sebep olur (Sheppard ve Maiden 2015).

*Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*, dünya çapında insan bakteriyel gastroenteritinin en sık nedenleri arasında bulunmaktadır. Yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde gastroenterit etkeni olarak çok yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 2,5 milyon yıllık gastrointestinal hastalık vakasına sebep olmaktadır.



Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu bakterilerle oluşan enfeksiyon, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, fakat kültürün doğrulanması zor olduğu için bu ortamlarda neredeyse hiç rapor edilmemiştir (Sheppard ve Maiden 2015). *Campylobacter* türleri 1957'ye kadar yaygın olarak ortaya çıkmasına rağmen, insanlardaki ishalin bir sebebi olarak anlaşılmamış ve son 20 yılda çok sayıda insan enfeksiyonu açısından etkileri ortaya çıkmıştır. 20. yüzyılın başlarında ilk *Campylobacter* enfeksiyonları bildirilmiş ve bu enfeksiyonlar çiftlik hayvanlarında meydana gelmiştir. Enfeksiyonlar *Vibrio fetus*'a dayandırılmış (şimdi *Campylobacter fetus* olduğu bilinen) ve veteriner hekimler tarafından koyun ve büyükbaş hayvanlarda septik düşük nedeni olarak anlaşılmıştır (Allos 2001).

1970'lerde dışkı örneklerinden *Campylobacter*'in izole edilmesi için seçici ortamların geliştirilmesi ve giderek yaygınlaşması, 1980'lerin başlarında bu enfeksiyonların insan mide-bağırsak hastalığının bir sebebi olarak kabul edilmesine yol açmıştır (Allos 2001). *Campylobacter* türlerinin 1980'lerin ortasından sonuna kadar, dünya çapında ishalin en yaygın bakteriyel sebeplerinden biri olduğu tespit edilmiştir (Allos 2001).

#### **2.2.4.2. Sınıflandırma**

*Vibrio* benzeri, kavisli mikroaerofilik bakterilerin sınıflandırılmasının mevcut durumu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. 1913 yılında McFadyean ve Stockman, hamile koyunların kürtajından sorumlu görünen bir “*vibrio*” keşfettiler; Bu organizma ile aşılama ile hamile ineklerde deneysel düşük yapmışlardır. Daha sonra Smith ve Taylor tarafından *Vibrio fetusu* olarak adlandırılmıştır, özellikle genç kültürlerde, virgül şeklindeki hücrelerin spirilloid olanların üzerinde hakim olduğu gerçeğine dayanıyordu. Bununla birlikte, bu organizmanın *Vibrio* cinsine atanması tatmin edici değildir: *V. fetus*, *Vibrio*, *V. cholerae* türlerinden fenotipik açıdan büyük ölçüde farklıdır. Ayrıca *V. fetus*'ün deoksiribonükleik asidinin (DNA) G + C içeriği, *V. cholerae* ve ilgili *Vibrio* türlerinin karakteristik özelliklerinden çok uzaktır. Bu nedenlerle Sebald ve Veron, tür olarak *C. fetus*'u yeni bir cins olan *Campylobacter* cinsi olarak önermişlerdir (Veron ve Chatelain 1973).

*Campylobacter* cinsi özellikleri ise şöyledir; tek, kutupsal bir flagellum, mikroaerofilik, katı solunum metabolizması ile hareket, karbonhidratlı ortamlarda asit üretme ve % 29 ila 36 mol arasında bir G + C içeriğine sahip bir DNA ve Gram-negatif, ince ve kavisli bakteriler olarak tanımlanır (Vèron ve Chatelain 1973).

*Vibrio* cinsi ise glikozu fermente eden ve % 40 ila 53 arasında bir G + C içeriğine sahip DNA içeren bakteriler içerir, *V. kolera* değeri yaklaşık % 47 moldur. Ailenin bakteriler arasındaki taksonomik kavramı, genetik argümanlarla gerekçelendirmek zor hatta imkansız olsa da, bu takson, sınıflandırma amaçları için yararlıdır. Böylece *Campylobacter* ailesini çok fazla morfolojik ve fizyolojik bir benzerlik olduğundan *Spirillaceae* ailesine dahil etmeyi önerdiler (Vèron ve Chatelain 1973). *Campylobacter* cinsi şu anda geniş ve çeşitli bakteri grubunun bulunduğu 26 türden oluşur. *C. jejuni* ve *C. coli* çoğu insan enfeksiyonuna neden olsa da, 15 ilave tür insanlardan başka türlerden tespit edilmiş veya izole edilmiştir. *Campylobacter*'lerin fenotipik olarak ayırt edilmesi zordur ve birçok klinik laboratuvar *Campylobacter* izolatlarını tür seviyesine göre tanımlamaz (Fitzgerald 2015).

*C. jejuni*, *C. coli*, *Campylobacter*leri ve *C. upsaliensis* genetik olarak birbirlerine yakın grup içinde yer alırlar ve 42 C'de en iyi şekilde üredikleri için termotolerant *Campylobacter* olarak bilinirler.

Geri kalan *Campylobacter* türleri 3 genel gruba ayrılır:

1. Türler: Bu türler, nadiren insanlarda hastalığa neden olur ve çiftlik hayvanlarıyla ilişkilidir (örneğin, *C. fetus*, *C. sputorum* ve *C. hyointestinalis*)
2. Türler: Bu türler, periodontal hastalıkta rol oynayan ya da insanlardan izole edilen türlerdir (örn. *C. curvus*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. concisus*)
3. Türler: Bu türler, Gıda veya sudan izole edilmemiş ve insan hastalığına bağlı olmayan türler (örn. *C. insulaenigrae*, *C. canadensis*) (Fitzgerald 2015).

Tablo 2: Günümüze kadar tanımlanan *Campylobacter* türleri (Fitzgerald 2015).

Campylobacter Türleri	Bilinen Kaynaklar
<i>C. jejuni subsp jejuni</i>	Kümes hayvanları, sığırlar, koyunlar, yabani kuşlar, domuzlar
<i>C. jejuni subsp doylei</i>	İnsanlar
<i>C. coli</i>	Kümes hayvanları, sığırlar, koyunlar, yabani kuşlar, domuzlar
<i>C. lari subsp lari</i>	Yabani kuşlar, kümes hayvanları, köpekler, kediler
<i>C. lari subsp concheus</i>	Kabuklu deniz hayvanları
<i>C. fetus subsp fetus</i>	Sığırlar, koyunlar, sürüngenler
<i>C. fetus subsp venerealis</i>	Sığırlar, koyunlar
<i>C. fetus subsp testudium</i>	Sürüngenler
<i>C. upsaliensis</i>	Köpekler, kediler
<i>C. helveticus</i>	Köpekler, kediler
<i>C. insulaenigrae</i>	Deniz memelileri
<i>C. peloridis</i>	Kabuklu deniz hayvanları
<i>C. hyointestinalis subsp hyointestinalis</i>	Sığırlar, koyunlar
<i>C. hyointestinalis subsp lawsonii</i>	Domuzlar
<i>C. lanienae</i>	Sığırlar, domuzlar
<i>C. sputorum bv sputorum</i>	Sığırlar, domuzlar
<i>C. sputorum bv faecalis</i>	Koyunlar, boğalar
<i>C. sputorum bv paraureolyticus</i>	Sığırlar
<i>C. concisus</i>	İnsanlar, evcil hayvanlar
<i>C. curvus</i>	İnsanlar
<i>C. rectus</i>	İnsanlar
<i>C. showae</i>	İnsanlar
<i>C. ureolyticus</i>	İnsanlar
<i>C. gracilis</i>	İnsanlar
<i>C. hominis</i>	İnsanlar
<i>C. mucosalis</i>	Domuzlar
<i>C. avium</i>	Kümes hayvanları
<i>C. canadensis</i>	Boğmacalı Turna
<i>C. cuniculorum</i>	Tavşanlar
<i>C. subantarcticus</i>	Gri başlı albatroslar, kara kaşlı albatroslar, gentoo penguenleri
<i>C. volucris</i>	Karabaş martılar
<i>C. corcagiensis</i>	Aslan kuyruklu makak
<i>C. iguaniorum</i>	Sürüngenler

#### **2.2.4.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikler**

*Campylobacter* cins adı, kavisli çubuk anlamında Yunanca kelimeden türetilmiştir. *Campylobacteria*, karakteristik eğri, spiral veya S-şekilli hücreler ile 0.5 ila 8 µm uzunluğunda ve 0.2 ila 0.5 µm genişliğinde Gram-negatif bakterilerdir. Genel olarak, her iki ucunda da tek kutuplu kılıfsız bir flagellum (monotriköz) veya bir flagellum (ampiriköz) vardır. Bakterilerin hareketliliği sarmal kıvrık bir biçimde olması ile karakteristiktir. Bu da diğer bakteriler arasında onların varlığının faz-kontrast mikroskobu ile tespit edilebildiği bir özelliktir. Sahip oldukları kıvrımların sayısına göre mikroskopta “S”, “virgül” veya “martı kanadı” şeklinde görülürler.

*Campylobacter* türlerinin ayırt edilebildiği biyokimyasal reaksiyonlar, teşhis laboratuvarında mevcut olağan karbonhidrat substratlarını fermente etme veya oksidize edememelerinden dolayı nispeten azdır (Penner 1988; Kayman ve ark. 2015).

Solunum türünde bir metabolizmaya sahiptirler ve amino asitleri ve trikarboksilik asit döngüsünün ara maddelerini kullanırlar. Oksidaz pozitifdir, nitratları indirgerler ve katalaz testi pozitif olup türlerin ayırt edilmesi için birkaç yararlı testten biridir. 42-43 ° C'de daha iyi üreyen termofilik (termotolerant) kampilobakteriler olarak bilinen grupta, ilk önce *C. jejuni* ve *C. coli* olmak üzere iki tür tanınmıştır. Butzler ve ark. 1973'te *C. jejuni*'nin enteritli çocuklardan izole edilebileceği ve bunun teyidi, 1977'de Skirrow tarafından doğrulanmıştır (Penner 1988; Kayman ve ark. 2015).

#### **2.2.4.4. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri ve diğer endüstrileşmiş ülkelerdeki tavuk tüketimini ve kullanımını *Campylobacter* enfeksiyonlarının en önemli sebeplerindendir. Ellerimizi iyi yıkama ve kesme tahtalarının temizlenmesine özen göstererek çapraz kontaminasyonu önleyebilir ve dolayısıyla gıdaların kullanımındaki hataların mutfakta ve dolayısıyla insan hastalıklarında neden olabileceğini riskleri azaltabiliriz (Allos 2001). Canlı *Campylobacter* türleri ısı ile canlılığını yitirdiği için, tavuğun titizlikle pişirilmesi önemli bir gıda güvenliğidir.

Pastörize edilmemiş süt tüketimi enfeksiyon salgınları insanlarda *Campylobacter* enfeksiyonlarının küçük bir kısmını oluştursa da bildirilen enfeksiyon iltihabı nedenidir. Diğer nadir görülen enfeksiyon kaynakları arasında sosis veya kırmızı et, kirlenmiş su, özellikle kuşlar ve kediler gibi evcil hayvanlarla temas ve uluslararası seyahat yer almaktadır (Allos 2001). Mayıs ve temmuz ayları arasında insanlardaki kamfilobakteriozis olgularında artış olduğu rapor edilmiştir. Değişen beslenme alışkanlıkları, etkenin mevsim şartlarına uyumu, kuş göçleri ve turistik seyahatler kamfilobakteriozisin yaz aylarında daha fazla görülme sebepleridir (Çakmak ve Erol 2010).

*Campylobacter* enfeksiyonlarının mevsimselliği hakkında bir takım hususlar bilinmektedir. En ılıman ülkelerin bahar mevsimlerinde mevsimsel bir tepe noktası bulunurken, daha ılıman kış mevsimi olanlarda ise, yılın başında zirveler görülmektedir. Tropik bölgelerde olanlar yıl boyunca çok az varyasyona sahiptir. Mevsimsel zirvenin zamanlamasındaki bu coğrafi değişim, iklime katkıda bulunan bir faktör olabileceğini göstermektedir (Strachan ve ark. 2013).

Zirvenin zamanlaması, yıldaki en yüksek sıcaklıkla zayıf bir şekilde ilişkilidir (insanlarda tepe noktası sıcaklıktaki tepe noktasından yaklaşık 3 ay önce gerçekleşir) ve yağış ve güneş ışığı da dahil olmak üzere diğer iklimsel değişkenler de ilişkilidir (Bessède ve ark. 2014). İngiltere Galler'de en belirgin mevsimsel etki 5 yaş üstü çocuklar için kırsal bölgelerdeki küçük çocukların, kentsel bölgelerdeki akranlarına kıyasla *Campylobacter* enfeksiyonu olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Bessède ve ark. 2014). Yurtdışına seyahatleriyle *Campylobacter* vakaları ilişkilendirilmiştir (Strachan ve ark., 2013). Yurtdışına özellikle Norveç gibi bazı kuzey ülkelerine seyahat etmek *Campylobacter* enfeksiyonu için (% 65 vaka oranıyla) önemli bir risk faktörüdür. Fransa'nın bazı bölgeleri ve İskoçya'da % 17 oranıyla daha az yaygındır (Bessède ve ark. 2014). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda dışkı kültürleriyle ilişkili diyare hastalıklarında *C. jejuni* en yaygın olarak tanınan bakteriyel patojenler arasındadır. Sayıları genellikle *Salmonella* ve *Shigella* türleri ve *Escherichia coli* O157: H7'nin neden olduğu diyare hastalıkları toplamını aşmaktadır. Ayrıca, *C. jejuni* için sıradan *Salmonella* ve *Shigella* türlerine göre daha pahalı ve daha zor kültürleri yapıldığından *C. jejuni* ile enfeksiyonun büyük oranda eksik tespit edildiği düşünülmektedir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC, Atlanta) verilerinden *C. jejuni* enfeksiyonunun yıllık insidansının 100.000 kişi başına 5–6 olduğu rapor edilmiştir (Blaser 1997).

#### **2.2.4.5. Patogenez**

*C. jejuni* enfeksiyonunun patogenezi hem konakçı hem de patojene özgü faktörleri içerir. Konakçının sağlığı ve yaşı *C.jejuni*'ye özgü humoral bağışıklığı, enfeksiyon sonrası klinik sonuçları değiştirebilir. Gönüllü bir çalışmada, *C. jejuni* enfeksiyonunun yaklaşık 800 organizmanın alınmasından sonra meydana geldiği bildirilmiştir (Altekruse ve ark. 1999).

İshal, ateş ve karın krampları ile karakterize olan *C. jejuni* enfeksiyonu, akut ve kendi kendine sınırlı bir gastrointestinal hastalık ile sonuçlanır. *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia* türleri gibi diğer bakteriyel patojenler tarafından üretilen akut gastrointestinal enfeksiyonlardan klinik olarak *Campylobacter* enfeksiyonu ayırt edilemez. Diyaresi olan çoğu hastada gaita yumuşak kıvamlı ve sulu ya da çok kanlıdır (Allos 2001).

Hastalığın patogenezi ile ilgili, bakterinin hareketli olması, bağırsak epitel hücrelerine yapışma, konak hücrelerine invazyon ve sitotoksin üretiminin olması önemli virülans faktörleri olarak belirlenmiştir (Kayman ve ark. 2013).

Bununla ilgili olarak çeşitli genler tanımlanmıştır. *flaA*, *cadF*, *dnaJ*, *racR*, *cj0588* genlerinin aderens ve kolonizasyon, *virB11*, *ciaB*, *pldA* genlerinin invazyon ve *cdtA*, *cdtB*, *cdtC* genlerinin ise sitotoksin üretiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *C. jejuni*'de bulunan *wlaN* geni de Guillain-Barre sendromu ile ilişkilendirilmektedir (Kayman ve ark. 2013).

*Campylobacter* enfeksiyonlarının lokal komplikasyonları gastrointestinal sistemden direk yayılma sonucu meydana gelir ve kolesistit, pankreatit, peritonit ve masif gastrointestinal hemoraji ile sonuçlanabilir. *Campylobacter* enfeksiyonunun ekstraintestinal bulguları oldukça nadirdir ve menenjit, endokardit, septik artrit, osteomyelit ve neonatal sepsis meydana gelebilir (Allos 2001).

Gıda veya su alımıyla birlikte, kampilobakterler mide asidi bariyeri aracılığıyla konak bağırsağa girer ve distal ileum ve kolonun epitelyumunu örten mukus örtüsünü kolonize etmektedir. *C. jejuni*, birkaç virülans faktörünü, örneğin kemotaksisi bağırsakları kolonileştirirken kullanır.

Bakterilerin termal stres yanıtı ile ilişkili olan ısı şoku proteinleri önemli virülans faktörleridir. *Campylobacter*, polar flagella ve sarmal olarak kıvrılma hareketlerini kullanarak bağırsak hücrelerini örten mukus tabakasına nüfuz etmektedir (Snelling ve ark. 2005). İnvazif bakteriyel patojenler genellikle, bakterilerdeki biyokimyasal çapraz konuşma yoluyla uyarıcı sinyalleri ile etkileşirler ve konakçı iskeletinin yeniden düzenlemelerini tetiklerler ve patojenin içselleştirilmesine neden olmaktadır (Snelling ve ark. 2005).

Birçok patojene özgü virülans belirleyicileri *C. jejuni* enfeksiyonunun patojenezine yardımcı olabilir, ancak hiçbirinin kanıtlanmış bir etkisi yoktur. Patojenisitenin şüpheli belirleyicileri, bağırsak epitelyumunun bağlanması ve kolonizasyonu için gerekli olan kemotaksis, motilite ve flagellayı içerir. Bir kez kolonizasyon meydana geldiğinde, diğer olası virülans belirleyicileri demir alımı, konakçı hücre istilası, toksin üretimi, iltihap ve aktif sekresyon ve serozal sıvı sızıntısı ile epitelyal bozulmuş olur (Altekruse ve ark. 1999).

### **2.2.5. *Vibrio cholerae***

Kolera yıkıcı bir hastalıktır, salgınlarına, 1992 yılına kadar *Vibrio cholerae* serogrup O1 biyotip klasik veya El Tor sebep olmuştur. Hint Yarımadası'nda ve daha sonra 1817-1923 yılları arasında dünyanın diğer bölgelerinde meydana gelen klasik biyotipin, ilk altı pandemiye neden olduğuna inanılmaktadır (Alam ve ark. 2006).

Toksijenik *Vibrio cholerae* özellikle yoksulluk ve kötü sağlık hizmetlerinin bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde salgınlara sebep olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık hızlı dehidratasyona sebep olan yıkıcı bir sulu ishal ile tanımlanır ve tedavi edilmemiş hastaların% 50 ila 70'inde ölüm meydana gelir.

İçme suyu ve su kaynaklı bir hastalık olan *V. cholerae*'nin yüzey suları ve su ile etkileşime giren popülasyon ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir (Faruque ve

ark. 1998). Tropikal ve ılıman iklimlerde yaygın, doğal olarak bulunan *Vibrio cholerae* bir nehir ağız bakterisidir. Kolera gravise neden olan suşlar nispeten nadirdir ve tipik olarak insan dışkısından köken almaktadır. O1 serotipi ile oluşan toksijenik *V. cholerae* epidemik kolera ile ilişkili suşlar olarak atfedilir. Son 10 yılda, O139 serotip üreten polisakkarid kapsül de toksijenik kolera vakaları ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Son çalışmalarda bir başka serotipin (O141) *ctx* operonunu içerdiği de bildirilmiştir (Blackstone ve ark. 2007).

#### **2.2.5.1. Tarihçe**

Kolera, *Vibrio cholerae* olarak bilinen bir bakterinin çeşitli suşlarının etken olduğu ince bağırsakların bir enfeksiyondur. Epidemik kolera, 19. yüzyıl boyunca birçok ciddi salgın sırasında neredeyse tüm dünyayı ciddi biçimde etkileyen akut, ağrılı ve sıklıkla ölümcül bir hastalıktır. Kolera'nın ilk pandemisinin 1817'de ve 1827'de Hindistan'da oldu ve 1829'da Rusya'da ortaya çıktı ve daha sonra Avrupa'ya ve Orta Doğu'ya taşındı ve nihayet Kuzey Amerika'ya ulaştı. Hastalık genel olarak miasmatik(hastalık havadaki zehirli buharlardan kaynaklanır) olarak düşünüldü, ancak bu kavram 1850 ve 1910 yılları arasında bilimsel olarak kurulmuş hastalık germ teorisi (hastalık belirli bir organizmadan kaynaklanır) ile değiştirildi (Lippi ve Gotuzzo 2014). 1883'te Robert Koch, Filippo Pacini'nin 1854'teki keşfinden sonra ikinci kez *Vibrio* yu belirledi. Koch, saf kültürde virgül basili'ni izole etti ve yüzyıllar boyunca süren hastalığı çözerek, aktarım tarzını açıkladı (Lippi ve Gotuzzo 2014).

#### **2.2.5.2. Sınıflandırma**

Taksonomisi, moleküler taksonomik tekniklerle de tespit edilen yeni türlerin eklenmesi nedeniyle sürekli olarak güncellenen *Vibrionaceae* familyasından *Vibrio* cinsi, 50'den fazla tür içerir. İnsan hastalıklarına neden olduğu bilinen en az on iki patojen *Vibrio* türü vardır (Tantillo ve ark. 2004).

Şu anda, 152 bilinen *Vibrio* türü bulunmaktadır. Bunlar (113 *Vibrio* spp .; 24 *Photobacterium* spp .; 6 *Aliivibrio* spp .; 4 *Enterovibrio* spp .; 4 *Salinivibrio* spp .; 1 *Grimontia* sp.) dir. Bazı türler hayvan (ör. *V. coralliilyticus* ve *V. shiloi* ) veya insan (ör. *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus* ve *V. vulnificus* ) patojenleridir ve diğerleri de karşılıklı ilişki gösterirler (örneğin *V. fischeri*) ( Thompson ve ark. 2013).



### 2.2.5.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

*Vibrio* spp., düz veya kavisli çubuk şekilli, sıvı ortamda tek kutuplu flagellası sayesinde hareket edebilen 1.4-2.6 µm uzunluğunda, 0.5-0.8 µm genişliğinde Gram negatif bakterilerdir. Endosporlar veya mikrokistler oluşturmayan hem fermantatif hem de solunumsal metabolizma yeteneğine sahip fakültatif anaerob bakterilerdir.

*V. metschnikovii* hariç vibrioların çoğu oksidaz pozitifdir. Hepsi tek veya ana karbon ve enerji kaynağı olarak D-glukozu kullanır. Jelatinaz, amilaz, kitinaz ve DNaz dahil olmak üzere vibriolar birçok hücre dışı enzim üretir. Tanı testi olarak kullanılan vibriostatik ajan 0129'a çoğu vibrio duyarlıdır. Vibriolar halofiliktir (tuz gerektirir) ve türlerin büyümesini sodyum iyonları uyarır. Aside duyarlı olan vibriolar nötr ve alkali pH değerlerinde pH 9.0'a kadar ürerler (Tantillo ve ark. 2004).

### 2.2.5.4. Epidemiyoloji

Kolera salgınları dünya çapında büyük çoğunluğun çocuklarda meydana geldiği yılda 120.000 ölümlü vaka olduğu tahmin edilmektedir. Kolera epidemiyolojisi bazı özellikleri içermektedir. Vakaların dağılımının bölge ve mevsime göre değişiklik göstermesi, endemik enfeksiyon alanlarındaki 1-5 yaş arası çocuklarda en yüksek enfeksiyon oranlarını görülmesi, yıldan yıla sık sık değişen antibiyotik direnç durumu, epidemik suşların klonal çeşitliliği ve iyileştirilmiş sanitasyon, hijyen ve var olan bağışıklık ile hastalığa karşı koruma gibi özellikler dikkati çekmektedir (Faruque ve ark. 1998).

1991'de Latin Amerika'da kolera'nın yeniden ortaya çıkması, Goma, Zaire'deki Ruanda mültecileri arasında patlayan kolera salgını sonucu 1994'te yaklaşık 70.000 vaka ve 12.000 ölümlü sonuçlanması, 1992-1993 yılları arasında Hint Yarımadası'nda *V. cholerae* O139'un ortaya çıkışı gibi hastalığın epidemiyolojik önemini gösteren birçok yeni olaydan dolayı, kolera, gelişmekte olan birçok ülkeyi tehdit eden "ortaya çıkan ve yeniden ortaya çıkan enfeksiyonlardan" biri olarak yeniden tanımlanmıştır (Faruque ve ark. 1998).

19. yüzyıl ile birlikte tüm dünyada en önemli sağlık sorunu olan kolera da ilk pandeminin görüldüğü 1817'den günümüze kadar yedi pandemi ortaya çıkmıştır.

Altı pandemi 1817-1961 yılları arasında görülmüş ve *Vibrio cholerae* O1'in klasik biyotipi neden olmuştur. 1905 yılında İlk olarak Gotschlich'in izole ettiği *V. cholerae* O1 El Tor biyotipi, halen güncel olan yedinci pandeminin sorumlusudur. Hindistan ve Bangladeş'de 1992 yılında *V. cholerae* O139 Bengal adı verilen yeni bir serogrubun belirlenmesi, klasik kolera etkeni gibi şiddetli epidemiler yapması, toksijenik özellik taşıması ve VIII. Pandeminin etkeni olacağı gözü ile bakılması sonucu, tüm dikkatlerin bu yeni nonO1 (O139 Bengal) serogruba yönelmesine neden olmuştur (Tez ve ark. 2000).

Bulaşıcı bir hastalık olarak koleranın en belirgin ve göze çarpan özellikleri, genellikle aynı anda birden fazla, eş zamanlı olarak patlayıcı salgınların meydana gelme eğilimini gösteren epidemiyolojik davranışlarıdır (Kaper ve ark. 1995).

#### **2.2.5.5. Pathogenez**

*Vibrio cholerae*'nin etken olduğu kolera şiddetli ve sulu ishal ile karakterize edilen bir hastalıktır. Bu ishal hastalığı tedavi edilmezse bir hastanın birkaç saat içinde dehidrasyonu ile ölümüne sebep olabilir ve sağlık bakımı yetersiz topluluklarda aşırı derecede bulaşıcıdır. Asya'da endemik olan hastalık ve mevcut yedinci pandemi, *V. cholerae* serovar O1'in El Tor biyovaryıyla ilişkilidir. Serovar O1 pandemik kolera ile ilişkilidir, oysa O1'den başka antijenlere sahip olan suşlar, sporadik insan hastalıkları vakaları ile ilişkilidir (McNicol ve ark. 1983; Lippi ve Gotuzzo 2014).

Kolera patogenezi karmaşık bir süreç izler ve ince bağırsağın epitelyumuna ulaşmak için geçiş yolunda, epitelyumu kolonize etmek ve intestinal epitelyal hücreler tarafından iyon transportunu bozan CT üretmek için patojene yardımcı olan virülans faktörlerini kodlayan bir dizi gen içerir. Farklı bakteriyel patojenler atipik baz bileşimlerini gösteren virülans genlerinin kümelerini oluşturmuşlardır. *Vibrio cholerae*, virülans gen içeriğinde farklı patojenik ve patojenik olmayan suşları içerir. *V. cholerae*'nin patojenik ve epidemik suşları CTX elementi ve *V. cholerae* patojenisite adası (VPI) gibi iki temel genetik elemente sahiptir. CTX elemanı, esas olarak şiddetli ishalden neden olan olan kolera toksini (CT) kodlar (Faruque ve Nair 2002; Vital Brazil ve ark. 2002).

CT ve bitişik genler, lizojenik bir filamentöz bakteriyofajın parçasıdır (Faruque ve Nair 2002; Vital Brazil ve ark. 2002). *V. cholerae* tarafından üretken bir enfeksiyonun kurulmasının ön şartı kolonizasyon, olduğundan, kolonizasyondan sorumlu diğer olası faktörlerin varlığı ve rolü de incelenmiştir (Faruque ve Nair 2002; Vital Brazil ve ark. 2002). *V. cholerae* suşlarının çevre rezervuarlarından insanlara su kaynakları veya deniz ürünleri ile aktarılması rapor edilmiştir (Gugliandolo ve ark. 2005).

#### **2.2.6. *Yersinia enterocolitica***

*Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan *Yersinia* cinsinin, insanlar için patojen olan üç türü bulunmaktadır. *Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* ve *Y.enterocolitica*. Veba hastalığının etkeni *Y.pestis* iken *Y.pseudotuberculosis* genellikle gastroenterit ve mezenterik adenit etkenidir. YE, insanlarda hafif bir ishalden, akut apandisit veya crohn hastalığını taklit edecek düzeyde ağır seyredabilen enterokolite, hatta sepsise kadar giden farklı klinik tablolara sebep olabilmektedir (Baylan ve Abaslı 2005).

*Yersinia enterocolitica*, sanayileşmiş dünyanın çoğunda febril mide-bağırsak iltihabının önemli bir nedenidir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde *Yersinia enterocolitica* hastalığının tanımlanması, optimal kültür tekniklerinin az kullanılmasıyla sınırlandırılmıştır. Domuz bu patojenin en yaygın rezervuarıdır. Hastalığın salgınları çeşitli kontamine gıda ürünleri ile ilişkilendirilmiştir ve hem salgınlar hem de sporadik hastalıklar domuz yan ürünlerinin tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (Ray ve ark. 2004).

##### **2.2.6.1. Tarihçe**

*Y. enterocolitica*'ya ilk kabul edilen referansı, 1934 yılında McIver ve Pike tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapıldı (Bottone 1997). *Yersinia* cinsi Van Loghem tarafından ilk olarak 1944'de tanımlanmıştır. Önceden, *Y.pestis* ve *Y. pseudotuberculosis*, *Pasleurella* cinsi içerisinde sınıflandırılıyordu. Daha sonra veba etkenini ilk izole eden A.J. Yersin'in hatırasına bu cinsten ayrılarak *Yersinia* cinsi içerisinde sınıflandırılmıştır. Thal 1954 yılında bu cinsin *Enterobacteriaceae* familyasına dahil edilmesini teklif etmiştir. *Yersinia* cinsi içerisinde önemli olan üç tür vardır. Bu türlerden vebanın etkeni olarak bilinen *Y. pestis* ve yersiniozisin" etkenleri *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. enterocolitica* 'dır (Sağun ve Ergün 1996).

İlk olarak veba basilini tanımlayan Kitasato ile birlikte tanınan Fransız bakteriyolog Alexandre Yersin'in adını alan yersiniosis çalışması için Alexandre Yersin, yirmi yıl boyunca *Y. enterocolitica*'ya odaklanmak üzere, iki önemli üyesi *Y. pestis* ve *Y. pseudotuberculosis*'ten (1900) yüzyılın başından bu yana istikrarlı bir şekilde çalışmalar yapmıştır (Bottone 1999).

#### **2.2.6.2. Sınıflandırma**

1980 yılında Brenner meslektaşları, sakaroz, L-ramnoz, rafinoz ve melibiozun fermantasyonu temelinde ayırt edilebilen dört *Yersinia* türü (*Y. enterocolitica*, *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* ve *Y. kristensinii*) yayınlamışlardır. Wauters ve ark. 1988 yılında *Y. mollaretii* ve *Y. bercovieri* tür tanımlamalarını, sırasıyla, biyokimyasal ve antijenik olarak iyi karakterize etmişler ve atfetmişlerdir (Bottone 1997). Wauters ve ark. tarafından önerilen biyotipler şeması evrensel olarak kabul edilmiştir. Patojenik izolatlar, bu biyotipler şemasında yer alan pirazinamidaz testi ile patojenik olmayan izolatlardan ayırt edilebilir (Fredriksson-Ahomaa ve Korkeala 2003). *Y. enterocolitica*'nın altı farklı biyotip (biyotip 1A, 1B, 2-5) ve sayısız serotipi tanımlanmıştır. Bu serotiplerden on bir tanesi insanlarda sıklıkla enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Rosner ve ark. 2010). *Y. enterocolitica* benzeri izolatlar için tür tanımlarının tamamlanması aşamasında, Bercovier tarafından önerilen ve su kaynaklarından izole edilen, *S. aldovae* ve Aleksic ve arkadaşları tarafından insan ve köpek dışkısı ve yüzey sularından izole edilen *Y. rohdei* de katılmıştır. *Y. ruckeri*'nin durumu belirsizdir, *Y. pestis*, veba basili ve yakın ilişkili *Y. psödotüberküloz*, *Enterobacteriaceae* familyasının *Yersinia* cinsi içinde adı geçen türleri tamamlamaktadır (Bottone 1997).

#### **2.2.6.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri**

*Enterobacteriaceae* familyasında sınıflandırılan *Y. enterocolitica*, Gram negatif, 0,5 - 0,8 x 1,3 µm. boyutlarında bakterilerdir. Spor oluşturmeyen, kokobasil görünümünde, kapsülsüz, fakültatif anaerobtur. Nitrat ve üre pozitif, oksidaz negatiftir. 22 - 26 °C de hareketli, 37 °C de hareketsiz bir bakteridir. Biyokimyasal olarak heterojen yapıda olan *Y. enterocolitica*'nın patojen biyotipleri 1B, 2, 3, 4 ve 5 biyotipleri olarak kabul edilir. *Y. enterocolitica*, düşük sıcaklık derecelerinde gelişebilen, + 4 °C de üreyebilen önemli bir gıda patojenidir (Günşen 2004).

Tablo 3: *Y. enterocolitica* suşlarını biyogruplandırmak için kullanılan biyokimyasal testler (Bottone 1997).

Test	Biyogrup reaksiyonu					
	1A	1B	2	3	4	5
Lipase activity	+	+	0	0	0	0
Salicin (acid production in 24 h)	+	0	0	0	0	0
Esculin hydrolysis (24 h)	+/0	0	0	0	0	0
Xylose (acid production)	+	+	+	+	0	V
Trehalose (acid production)	+	+	+	+	+	0
Indole production	+	+	V	0	0	0
Ornithine decarboxylase	+	+	+	+	+	+/(+)
Voges-Proskauer test	+	+	+	+	+	+/(+)
Pyrazinamidase activity	+	0	0	0	0	0
Sorbose (acid production)	+	+	+	+	+	0
Inositol (acid production)	+	+	+	+	+	+
Nitrate reduction	+	+	+	+	+	0

+ ,Pozitif; 0 , Negatif; V, Değişken;(+), Gecikmiş pozitif

Tablo 4: *Y. enterocolitica*'yı yakından ilişkili türlerden ayıran özellikler (Bottone 1997).

	<i>Y. ruckeri</i>	<i>Y. rhodei</i>	<i>Y. aldovae</i>	<i>Y. bercovieri</i>	<i>Y. mollaretii</i>	<i>Y. kristensenii</i>	<i>Y. intermedia</i>	<i>Y. fredericksonii</i>	<i>Y. pestis</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	<i>Y. enterocolitica</i>
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sucrose	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+
Rhamnose	0	0	+	0	0	0	+	+	0	+	0
Raffinose	V	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0
Melibiose	0	V	0	0	0	0	+	0	V	+	0
Cellobiose	0	+	0	+	+	+	+	+	0	0	+
Sorbose	ND	ND	0	0	+	+	+	+	0	0	V
Ornithine decarboxylas	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+
Voges-Proskauer(25°C)	0	0	+	0	0	0	+	+	0	0	+
Indole	0	0	0	0	0	V	+	+	0	0	V
Urease production	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+
Motility (25°C)	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+

+, Pozitif; 0, Negatif; V, Değişken; ND, Belirlenmemiş

#### 2.2.6.4. Epidemiyoloji

Bazı çalışmalarında, yersinyoz sıklığı ile çiğ veya az pişmiş domuz eti tüketimi arasında bir ilişki gösterilmiştir. *Y. enterocolitica* hayvansal kaynaklardan izole edilen suşların çoğu, biyokimyasal ve serolojik olarak yersiniozisli insanlardan izole edilen soylardan farklıdır (Fredriksson-Ahomaa ve ark. 2006). Akut enterik bir hastalık olan yersiniozise neden olan *Y. enterocolitica*'nın patojenik suşları, Almanya ve İsviçre'de, bakteriyel gastroenterit ile bağlantılı en sık izole edilen patojenlerdir. Temel kontaminasyon kaynağının, özellikle domuz eti veya çiğ süt olmak üzere hayvansal kaynaklı gıda olduğu düşünülmektedir (Kuhm ve ark. 2009). *Y. enterocolitica* türleri çeşitli evcil ve yabani hayvanlardan, örneğin, sığırlar, koyunlar, keçiler, köpekler, kediler ve küçük kemirgenlerden izole edilebilir (Rosner ve ark. 2010).

Gıda kaynaklı patojen olan *Y. enterocolitica* Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 87.000 insan vakası ve 1,100 hastaneye yatışa sebep olmaktadır. 2005 yılında, ABD nüfusunun % 15'ini temsil eden 44.5 milyon insan arasında sekiz bakteriyel gıda kaynaklı patojeni izleyen FoodNet, 2002'den 2005'e kadar insan yersiniozisinde (100.000 kişi başına) % 49'luk bir düşüş bildirmiştir (Wesley 2008). Domuzlar *Y. enterocolitica* O: 3, O: 8, O: 9 ve O: 5 klinik serotiplerini barındırır. Bu nedenle domuzlar, insan patojenik suşlarının ana hayvan depolarıdır (Wesley 2008).

Yersiniozis enfeksiyonuna, çocuklar yetişkinlere göre daha fazla duyarlıdır ve kış aylarında enfeksiyon daha sık görülür (Günşen 2004). Batı Anadolu Bölgisine ait 100 adet çiğ süt örneklerinden 20 tanesinde *Y. enterocolitica* serotip O:3 izole edilmiştir. Ülkemizdeki çiğ süt örneklerinin *Y. enterocolitica* oranının %20 gibi yüksek bir oranda bulunması, önemli bir risk faktörüdür. +4°C'de bile üreyebilen *Y. enterocolitica*'nın, buzdolabında bekletilen kontamine gıdaların da riskli olduğunu göstermektedir. Kişiden kişiye bulaşmanın otolog donörlerden temin edilen kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüze edilmesiyle gerçekleşebileceği ortaya konmuştur. Ülkemizin nispeten ılıman iklime sahip olması ve domuzların tüketilmemesi gibi nedenlerden dolayı ülkemizde *Y. enterocolitica* enfeksiyonları önemli bir risk faktörü oluşturmamaktadır (Baylan ve Abaslı 2005).

### **2.2.6.5. Pathogenez**

Enfeksiyonların öncelikle insanlara gıda, özellikle de çiğ veya az pişmiş domuz eti ve domuz ürünleri ile bulaştığı düşünülmektedir. Bunun dışında kirli su, içme suyu veya evcil hayvan teması gibi diğer risk faktörleride bildirilmiştir (Rosner ve ark., 2010). İnkübasyon süresi YE'da 1-14 (ortalama 4-7) gün arasındadır. Semptomlar enterokolitte tipik olarak 5-14 gün arasında değişir. 14-97 (ortalama 42) gün arasında etken dışkıdan atılabilmektedir (Baylan ve Abaslı 2005).

*Y. enterocolitica*'nın sistemik enfeksiyonlar gibi diğer klinik sendromlardan enterokolit, akut mezenterik lenfadenit, apandisit taklit, postinfeksiyöz artrite neden olabilmektedir. Patojenik olan *Y. enterocolitica* suşları, plazmid ile kodlanmış yada A geni ve kromozomal olarak kodlanmış ail geni gibi belirli virülans faktörlerini taşır. Patojenik olmayan suşlar bu iki geni taşımaz (Kuhm ve ark. 2009). Ail geni adezini ve invazyon proteinini kodlar (Wesley 2008). Bunların her ikisi adezin olup fagosit M hücreler vasıtasıyla organizmanın epiteliyal bariyeri aşmasını, ileal mukoza içine girmesini sağlamaktadır. Bazolateral bölgeden intestinal epitel hücrelerine doğru yayılırlar. Bundan sonrası fagositlerin başarılı eliminasyonuna bağlıdır (Baylan ve Abaslı 2005).

*Y. enterocolitica*'nın bazı suşları, bağırsak hücrelerinde ısıya dayanıklı *Yersinia* heat-stabil enterotoksin (YST) üreterek Yersiniozis adı verilen gıda zehirlenmelerine neden olurlar. Yersinioziste enfekte kişinin yaşına bağlı olarak farklı semptomlar ortaya çıkar. Ateş, karın ağrısı ve çoğunlukla kanlı olan ishal çocuklarda görülen semptomlardır (Günşen 2004).

### **2.2.7. *Aeromonas spp.***

#### **2.2.7.1. Tarihçe**

Her ne kadar ilk *Aeromonas* suşu Zimmermann tarafından 1890'da tanımlanmış olsa da, suşların insandaki patojenitesini Caselitz tarafından belirlenmesi 60 yıl sürdü. Özellikle son 10 yılda, *Aeromonas* cinsinin üyelerinin neden olduğu farklı enfeksiyonlarla ilgili artan sayıda bildirimler olmuştur (Altwegg ve Geiss 1989).



### 2.2.7.2. Sınıflandırma

1970'lerin sonuna kadar fizyolojik özelliklere ve konak aralığına göre Aeromonadlar, iki ana gruba ayrıldı. Hareketli aeromonadlar optimum 35–37°C sıcaklıkta büyür ve insan enfeksiyonlarına neden olduğu tahmin edilenlerin *A. hydrophila* olduğu kabul edilmiştir. 22–28°C'de yetişen ve balıklarda enfeksiyona neden olan hareketsiz aeromonadlar *Aeromonas salmonicida* olarak adlandırılır (Abbott ve ark. 2003).

Son 15 yılda *Aeromonas* cinsi bir dizi taksonomik ve isimlendirme revizyonuna maruz kalmıştır. İlk önceleri *Vibrio*, *Photobacterium* ve *Plesiomonas* cinslerini içeren *Vibrionaceae* ailesinde olmasına rağmen, takip eden filogenetik araştırmalar, *Aeromonas* cinsinin *vibrios* ile yakından ilgili olmadığını, daha ziyade  $\gamma$ -3 alt grubunda monofiletik bir birim oluşturduğunu göstermiştir (Abbott ve ark. 2003).

*Vibrionaceae* ailesinden *Aeromonas*'ın uzaklaştırılması ve yeni bir aileye aktarılmasını gerekiyordu. 15 yıl önce *Aeromonadaceae* ailesinde sadece beş tür *Aeromonas* tanınmıştı, bunların üçü (*A. hydrophila*, *A. sobria* ve *A. caviae*) fenospensiler olarak mevcuttu. Bunlar basit biyokimyasal özellikleri ile birbirinden ayırt edilememiştir. Sonraki sistematik araştırmalar, yayınlanan yayınlar genomik sayının 14'e yükselmesine neden olmuştur (Abbott ve ark. 2003).

*Aeromonas* cinsi yeni türlerin eklenmesi ve önceden varolan taksonların yeniden sınıflandırılması ile dahada gelişmiştir. *Aeromonas* cinsinin şu anki sınıflandırması DNA-DNA hibridizasyonu ve 16S ribozomal DNA ile ilgili olup, *Aeromonadaceae* ailesinin cinsleri içinde *Oceanimonas*, *Aeromonas*, *Tolumonas* (*incertaesedis*) ve *Oceanisphaera* yer alır (Igbinosa ve ark. 2012).

Tablo 5: Hibridizasyon grupları (genomospesi) ve *Aeromonas* cinsinin fenotipleri (Igbinosa ve ark. 2012).

DNA hybridization group (HG)	Type strain/Reference	Genospecies	Phenospecies	Remarks
1*	ATCC 7966	<i>A. hydrophila</i>	<i>A. hydrophila</i>	Isolated from clinical specimens
1*	BCCM/LMG 19562	<i>A. hydrophila</i> subsp. <i>dhakensis</i>	<i>A. hydrophila</i> subsp. <i>dhakensis</i>	Isolated from clinical specimens
1*	BCCM/LMG 19707	<i>A. hydrophila</i> subsp. <i>ranae</i>	<i>A. hydrophila</i> subsp. <i>ranae</i>	Pathogenic for frogs
2*	ATCC 14715	<i>A. bestiarum</i>	<i>A. hydrophila</i> -like	Isolated from clinical specimens
3*	ATCC 33658	<i>A. salmonicida</i>	<i>A. salmonicida</i> subsp. <i>salmonicida</i>	Nonmottle fish pathogen
3*	ATCC 33659	<i>A. salmonicida</i>	<i>A. salmonicida</i> subsp. <i>achromogenes</i>	Nonmottle fish pathogen
3*	ATCC 27013	<i>A. salmonicida</i>	<i>A. salmonicida</i> subsp. <i>masoucida</i>	Nonmottle fish pathogen
3*	ATCC 49393	<i>A. salmonicida</i>	<i>A. salmonicida</i> subsp. <i>smithia</i>	Nonmottle fish pathogen
3*	CDC 0434-84, Popoff C316	unnamed	<i>A. hydrophila</i> -like	Isolated from clinical specimens
4*	ATCC 15468	<i>A. caviae</i>	<i>A. caviae</i>	Isolated from clinical specimens
5A*	CDC 0862-83	<i>A. media</i>	<i>A. caviae</i> -like	Isolated from clinical specimens
5B*	CDC 0435-84	<i>A. media</i>	<i>A. media</i>	
6*	ATCC 23309	<i>A. eucrenophila</i>	<i>A. eucrenophila</i>	
7*	CIP 7433, NCMB 12065	<i>A. sobria</i>	<i>A. sobria</i>	
8X*	CDC 0437-84	<i>A. veronii</i>	<i>A. sobria</i>	
8Y*	ATCC 9071	<i>A. veronii</i>	<i>A. veronii</i> blovar <i>sobria</i>	Isolated from clinical specimens
9*	ATCC 49568	<i>A. jandaei</i>	<i>A. jandaei</i>	Isolated from clinical specimens
10*	ATCC 35624	<i>A. veronii</i> blovar <i>veronii</i>	<i>A. veronii</i> blovar <i>veronii</i>	Isolated from clinical specimens, ornithine decarboxylase positive
11*	ATCC 35941	unnamed	<i>Aeromonas</i> spp. (ornithine positive)	
12*	ATCC 43700	<i>A. schubertii</i>	<i>A. schubertii</i>	Isolated from clinical specimens
13*	ATCC 43946	<i>Aeromonas</i> Group 501	<i>A. schubertii</i> -like	Isolated from clinical specimens
14*	ATCC 49657	<i>A. trota</i>	<i>A. trota</i>	Isolated from clinical
15*	ATCC 51208, CBCT 4199	<i>A. allosaccharophila</i>	<i>A. allosaccharophila</i>	
16*	ATCC 51020,	<i>A. encheleia</i>	<i>A. encheleia</i>	Pathogenic for eels
17*	BCCM/LMG 1754	<i>A. popoffii</i>	<i>A. popoffii</i>	
Unassigned*	MTCC 3249, NCIM 5147	<i>A. culicicola</i>	<i>A. culicicola</i>	Isolated from mosquitoes
Unassigned	[20]	<i>A. eucrenophila</i>	<i>A. tecta</i>	Isolated from clinical and environmental sources
Unassigned	[21]	<i>A. trota</i>	<i>A. aquariorum</i>	Isolated from monkey faeces
Unassigned	[22]	<i>A. popoffii</i>	<i>A. bivalvium</i>	Isolated from aquaria of ornamental fish
Unassigned	[23]	unnamed	<i>A. sharmata</i>	Isolated from bivalve molluscs
Unassigned	[24]	<i>A. encheleia</i>	<i>A. molluscorum</i>	Isolated from bivalve molluscs
Unassigned	[25]	<i>A. schubertii</i>	<i>A. simiae</i>	Isolated from midgut of mosquitoes
Unassigned	[26]	<i>A. jandaei</i>	<i>A. culicicola</i>	Isolated from a warm spring

### 2.2.7.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

*Aeromonas*'lar, Gram negatif çapları 1-3.5 µm olan yuvarlak uçlu düz çubuklardır. Fakültatif anaerob olan bu bakteriler oksidaz, katalaz ve indol pozitifdir. Maltoz, D-galaktoz ve trehalozu fermente edebilirler. Hareketli *Aeromonas* türleri için negatif özellikler üreaz, pektinaz, ornitin dekarboksilaz ve triptofan ve fenilalanin deaminazların üretilmesini kapsar. Kligler demir ortamında üretildiğinde ksiloz, sorboz, eritritol, adonitol, dulcitol veya H<sub>2</sub>S üretmezler (Parker ve Shaw 2011).

Hareketli suşların çoğu tek bir polar flagelluma sahipken bazı türlerde katı ortamlarda peritriköz veya lateral flagella oluşabilir. Arylamidazlar, esterazlar, amilaz, elastaz, deoksiribonükleaz, kitinaz, peptidazlar ve lipaz gibi çeşitli ekstraselüler hidrolitik enzimler üretirler. En uygun şekilde 22°C ile 35°C arasındaki sıcaklık aralıklarında ürerler, ancak birkaç türde 0–45°C'de de üreme gözlemlenebilir. *A. salmonicida* suşları gibi bazı türler 35°C'de üremez. pH değerlerini 4,5'ten 9'a kadar koruyan tüm *Aeromonas*'ların optimum pH aralığı 5.5 ila 9'dur ve optimum sodyum klorür konsantrasyonu % 0 ila % 4 aralığındadır (Igbino ve ark. 2012).

Tablo 6: Hareketli *Aeromonas* türlerinin biyokimyasal tanımı (Igbinoso ve ark., 2012).

Characteristic	<i>A. hydrophila</i>	<i>A. bestiarum</i>	<i>A. aviae</i>	<i>A. media</i>	<i>A. eucrenophila</i>	<i>A. sobria</i>	<i>A. veronii biovar sobria</i>	<i>A. jandaei</i>	<i>A. veronii biovar veronii</i>	<i>A. schubertii</i>	<i>A. traia</i>	<i>A. labsochrista raphana</i>	<i>A. endohela</i>	<i>A. popoffii</i>
	HG-1	HG-2	HG-4	HG-5	HG-6	HG-7	HG-8	HG-9	HG-10	HG-12	HG-14	HG-15	HG-16	HG-17
Hybridization group	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	d	+	-
Esculin hydrolysis	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Gas from glucose	+	+	-	-	-	+ weak	+	+	+	d	-	-	-	+
Voges-Proskauer	+	+	+	d	+	+	+	+	+	-	+	+	+	d
Indol	+	+	+	d	+	nd	-	-	-	-	-	nd	nd	nd
Pyrazinamidase	d	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	d	-	nd
L-arabinose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
D-mannitol	+	+	+	+	d	+	+	-	+	-	-	+	+	-
Sucrose	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Lysine decarboxylase	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	d	-	-
Ornithine decarboxylase	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	d	d	+
Arginine dihydrolase	+	+	+	+	+	nd	-	-	+	-	-	nd	-	nd
Arbutin hydrolysis	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
H <sub>2</sub> S production	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Hemolysis	+	+	d	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Ampicillin 10 µg	R	R	R	nd	nd	S	R	R	R	R	S	nd	nd	nd
Carbenicillin 30 µg	R	R	R	nd	nd	S	R	R	R	R	S	nd	R	nd
Cephalothin 30 µg	R	R	R	d	S	S	S	S	D	S	R	nd	nd	nd
Colistin 4 µg/mL	d	d	S	S	S	nd	S	R	S	S	S	nd	nd	nd

HG: hybridization group; +: >75% of strains positive; -: <25% of strains positive; nd: not determined; R: resistant; S: sensitive. Source: Carnahan and Joseph [7].

#### 2.2.7.4. *Epidemiyoloji*

*Aeromonas* türlerinin insan gastrointestinal sistemden izolasyonu ile ilişkili bir açık dönem vardır. Bu bakteriler bağırsakların normal florasında olmadığından çoğu çalışma, dışkı örneklerinden *Aeromonas*'ın izolasyonunun sıcak aylarda arttığını bildirmiştir. Mezofilik aeromonadlar, yüksek su sıcaklıklarında optimal bir şekilde üreyebildiklerinden, tatlı su ortamlarında ve ayrıca evsel su kaynaklarında artan bakteri konsantrasyonlarına yol açtıkları için, bu sayılardaki artışta şüphe yoktur. *Aeromonas* bağırsak izolatları ile ilgili olarak belirtilen aynı mevsim de diğer ekstraintestinal enfeksiyonlarda yaz mevsiminde bakteri hastalıklarının% 42-67'sinin olduğu septisemi gibi hastalıklar gözlenmiştir. Ekim aylarında su ekosistemlerinde artan aeromonad konsantrasyonlarına, maruz kalma artması arttığından bu bakteriler ve dolayısıyla bu mikroplarla enfeksiyon veya kolonizasyon gelişme riski yüksektir (Janda ve Abbott 2010).

*Aeromonas*'ın cinsleri yerde, su yoluyla taşınan bakterilerdir. Özellikle sıcak aylarda deniz sularından, nehirlerden, göllerden, bataklıklardan, çökeltilerden, klorlu sudan, su dağıtım sistemlerinden, içme sularından ve artık sulardan daha fazla sayıda izole edilmişlerdir (Tomas 2012). Bununla birlikte, bu organizmalar çok yüksek tuzlu sularda jeotermal kaynaklarda veya aşırı kirli nehirlerde oluşmaz (Ghenghesh ve ark. 2008). Genel olarak içme suyundan elde edilen izolatlar sayısı gıdada bulunanların sayılarına göre daha azdır. *Aeromonas* suşları et, balık, deniz ürünleri, sebzeler ve işlenmiş gıdalar gibi farklı gıda türlerinde tespit edilmiştir. Potansiyel olarak, birçok suşun, buzdolabı sıcaklıklarında, 4-10'luk bir pH'ta ve daha yüksek tuz konsantrasyonlarında gelişebildiği için, gıdada ciddi bir problem oluşturabilirler. Ayrıca, ekzotoksinlerini düşük sıcaklıklarda üretebildikleri belirtilmiştir (Tomas 2012).

Afrika, Asya ve Latin Amerika'daki bazı gelişmekte olan ülkelerde ishal olan ve ishal olmayan çocuklarda *Aeromonas* izolasyon oranları % 1-88 arasında ve kontrollerde % 0.0-45 arasında olduğu bildirilmiştir (Ghenghesh ve ark. 2008). Dünyanın çeşitli ülkelerinden yapılan çalışmalarda *Aeromonas* gastroenteritinin prevalansı farklılıklar göstermektedir.

İtalya'da yapılan bir çalışmada *Aeromonas* spp. izolasyon oranı %1.1 iken, Batı Avustralya'da %11, Bangladeş'de %15 ve Tayland'da %30'a varan oranlar bildirilmiştir. Peru'da ishallerde bebeklerde yaptıkları bir çalışmada *Aeromonas* türlerini %52.4, kontrol grubunda ise %8.4 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizdeki gastroenteritli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda *Aeromonas* izolasyon oranları komşu Avrupa ülkelerindeki oranlara yakın olarak bulunmuştur (Kuzucu ve ark. 2000). Türkiyedeki farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda, gastroenterit vakasından izole edilen *Aeromonas* türleri % 0.6 ile % 20 arasında olarak bildirilmiştir ( Yücel ve Erdoğan 2010).

Tablo 7: Bazı gelişmekte olan ülkelerden bildirilen, *Aeromonas* spp.'nin yaygın serogrupları (Ghenghesh ve ark. 2008).

Ülke	En sık görülen 3 serogrup	İzolatların kaynağı
Brezilya	O3, O17, O38	Dışkı
Brezilya	O16, O35, O54	Tatlı su
Brezilya	O11, O19, O34	Dışkı, ekstraintestinal, tatlı su
Hindistan	O11, O16, O34	Dışkı ve çevre
Hindistan	O18, O64, Diğerleri	Dışkı, kullanım suyu
Hindistan	O16, O83, O85	Dışkı
Tayland	O16, O34, O83	Dışkı, kan, akıntı

#### 2.2.7.5. Pathogenez

*Aeromonas* ilk kez bir insan patojen olarak 1954 yılında kabul edilmiştir ve kan, akciğerler, karaciğer, dalak, idrar, beyin omurilik sıvısından izole edilmiştir. İnsanlarda, değişen şiddette klinik bulgulara neden olan ve en yaygın olarak gastroenterit etkeni olan birçok *Aeromonas* enfeksiyonu vakası bildirilmiştir (Parker ve Shaw 2011).

Hareketli mezofilik aeromonadlar, bir dizi insan hastalığından sorumludur. *Aeromonas* cinsi, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde primer ve sekonder septisemiye neden olan önemli insan patojenleri içerir (Parker ve Shaw 2011). *Aeromonas*'ın sebep olduğu en yaygın olarak tanımlanan hastalık, özellikle küçük çocuklar ve bebekler için bir problem olan, daha şiddetli ve invaziv bir ishalden daha ziyade, sıvı ishalle karakterize bir gastroenterittir. Son yıllarda, *Aeromonas*'ın neden olduğu seyahat diyare vakaları bildirilmiştir (Tomas 2012).

*Aeromonas spp.*'nin virülansı çok faktörlü olup tamamen anlayamamıştır. Bu bakterilerin ekzotoksinleri (hemolizinler, sitotoksinler, enterotoksinler), hemaglutininleri, adezinleri, hidrolitik enzimleri ve dokuyu istila etme özelliği gibi virülans faktörleri bildirilmiştir. Bununla birlikte *Aeromonas* türleri tarafından üretilen hemolisinin hemolitik ve enterotoksik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Ghenghesh ve ark. 2008). *Aeromonas hydrophila* ve *Aeromonas veronii* biovar *sobria*, *Aeromonas* ile ilişkili hastalıkların ana sebepleri olarak düşünülmekte olup bazı araştırmalar, *Aeromonas caviae* nin önemli bir enteropatojen olduğunu bildirmişlerdir. *A. hydrophila*, *A. caviae* ve *A. veronii* biovar *sobria*'nın klinik ve çevresel izolatlarında Shiga toksini ve gen (*stx1*) tespit edilmiştir (Yücel ve Erdoğan 2010). *Aeromonas* türlerinin üçü (*A. hydrophila sensu stricto*, *A. caviae* ve *A. veronii* biovar *sobria*) insanlarda sistemik enfeksiyonların büyük çoğunluğunun sebebi olarak bildirilmektedir (Janda ve Abbott 2010).

Aeromonadlar gastrointestinal sisteme ulaştıktan sonra, bağırsak veya bağırsağın lümenini kolonize etmek için metabolitleri ve bakteriyosin benzeri bileşikler ile normal floraya karşı başarılı bir şekilde rekabet ederler. Bu sürecin, gastrointestinal epitele tutunma, biyofilm oluşumu, kolonileşme, virülans faktörlerinin ayrınılandırılması, enfeksiyon dahil olmak üzere bir dizi birbirini izleyen adımları içerdiğini düşünebiliriz (Janda ve Abbott 2010).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Acil ve diğer çocuk kliniklerine ishal şikayeti ile başvuran ve akut gastroenterit düşünülen ve etiyolojik ajanların belirlenmesi amacıyla Mikrobiyoloji Laboratuvarına kabul edilen 487 çocuk hastanın gaita örnekleri incelendi. Çalışma, Nisan 2018 – Kasım 2018 tarihleri arasında yapıldı. Bakteriyel gastroenterit etkenlerinden olan *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli* O157:H7 suşu, *Campylobacter* spp., *Vibrio cholerae*, *Yersinia entocolitica* ve *Aeromonas* spp. gibi bakteriyel etkenlerin araştırılması amacıyla, uygun yöntemler kullanılmıştır. *C. difficile* izolasyonu hedeflenmemiştir, bu yüzden özellikle antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 3.1. Dışkı Örneklerinin Toplanması

Çocuk acil ve diğer çocuk poliklinik ve servislerinden steril, sızdırmaz kapaklı dışkı kaplarında yeterli miktarda en az yaklaşık 1 gr olacak şekilde ishalleri dışkı örnekleri toplandı. Örnekler dışkının varsa kanlı ve/veya mukuslu bölgelerinden alındı.

Selenit- F besiyerine, Hektoen agara, Salmonella Shigella agara, Xylose Lysine Desoxycholate agara, Sorbitol MacConkey agara, MacConkey agara, *Campylobacter* selektif agara, *Vibrio* selektif agara ve % 5 lik koyun kanlı agara dışkı örneklerinde klasik kültür yöntemi ile ekimler yapıldı.

#### 3.2. Dışkının Direkt Mikroskopisi ve Boyanması

Dışkı kabında taze olarak verilmiş dışkı örneğinden alınan küçük bir parça, lama daha önce damlatılmış 1 damla %0,9'luk NaCl ile karıştırılarak süspansiyon haline getirildi. Lam lamel arası preparat hazırlanarak 10 x ve 40 x objektifle inceleme yapıldı. Ayrıca hazırlanan yayma preparatı kurduktan sonra ısı ile sabitlendi. Metilen mavisi yaymanın üzerine 1-3 dk tutuldu ve sonra çok hafif akan çeşme suyunda yıkandı. Daha sonra ışık mikroskopunda 10 x ve 40 x objektifle incelendi.



Örneklerin lökosit ve eritrosit içerip içermediği, değerlendirildi. Bununla birlikte lam lamel arası preparat hazırlanarak barsak parazitleri ve yumurtaları açısından değerlendirme yapıldı ve pozitif değerlendirmeler çalışmadan çıkarıldı. *Campylobacter* üremesinden şüphe edilen örnekler ayrıca Gram boyama yapılarak incelendi.

### 3.3. Kültür

İshalli çocuk hastalardan dışkı kabında mikrobiyoloji laboratuvarına gelen dışkı örneklerinden öze dolusu örnek alındı tam plak yüzeyine tek koloni ekimi yapıldı. Örnek eküvyon ile besiyerinin üst ¼ üne sürüldü ve plağın geri kalan kısmına azaltma yöntemi ile yayıldı. *Salmonella* ve *Shigella* izolasyonu için zenginleştirme amacıyla Selenit-F kullanıldı. Bunun için dışkı örneği buyyon içeren Selenit F tüpüne inoküle edildi. Daha sonra Selenit-F besiyerlerinde 37°C'de 12-24 saat inkübe edildi. 12-24 saatlik inkübasyondan sonra Selenit-F besiyerlerinden bir öze dolusu alınarak *Salmonella Shigella* (SS) agar, Hektoen (HE) agar ve Xylose Lysine Deoxycolate (XLD) agar katı besiyerlerine pasajlar yapılarak ve besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı.

*Escherichia coli* O157:H7 suşunun izolasyonu için dışkı kabı içerisinden alınan örneklerden birer öze alınarak Sorbitol Mac Conkey agar ve EMB agar katı besiyerlerine tek koloni ekimi yapılarak besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı.

*Campylobacter* spp. izolasyonu için dışkı kabı içerisine alınan örneklerden bir eküvyon yardımı ile alınan örnekler Skirrow antibiyotik supplementli *Campylobacter* seçici besiyerine ile ekildi. Ekilen plaklar mikroaerofilik atmosfer koşullarında 42°C'de 72 saate kadar inkübe edildi.

*Yersinia enterocolitica* enterik patojenlerin izolasyonu için ise dışkı kabı içerisine alınan örneklerden birer öze alınarak Mac Conkey agar besiyerine tek koloni ekim yöntemi ile ekim yapıldı. Ekim yapılan Mac Conkey besiyeri 37°C'de 24 saat aerob şartlarda inkübasyona bırakıldı.

*Vibrio cholerae* enterik patojenlerin izolasyonu için ise dışkı kabı içerisine alınan örneklerden birer öze alınarak *Vibrio* seçici besiyerine tek koloni ekim yöntemi ile ekim yapıldı. Ekim yapılan *Vibrio* seçici besiyeri 37°C'de 18-24 saat aerob şartlarda inkübasyona bırakıldı.

*Aeromonas* spp. enterik patojenlerin izolasyonu için ise dışkı kabı içerisine alınan örneklerden birer öze alınarak %5 lik koyun kanlı agara tek koloni ekim yöntemi ile ekim yapıldı. Ekim yapılan %5 lik koyun kanlı agar 37°C'de 24 saat aerob şartlarda inkübasyona bırakıldı.

### **3.4. Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

İnkübasyon sonrasında bütün plaklar şüpheli enterik patojen kolonileri bakımından incelendi. *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp. için SS, HE ve XLD agar besiyerinde 18-24 saat sonra iyi gelişmiş koloniler incelendi. XLD agarda kırmızı siyah merkezi olan (H<sub>2</sub>S oluşturan) koloniler ve kırmızı koloniler, HE agarda mavi-yeşil siyah merkezi olan (H<sub>2</sub>S oluşturan) koloniler ve yeşil nemli koloniler, SS agarda siyah merkezi olan (H<sub>2</sub>S oluşturan) koloniler ve renksiz, şeffaf koloniler seçildi.

Kolonilerin seçiminden sonra şüpheli kolonileri tanımlamak için biyokimyasal testler yapıldı. Şüpheli kolonilerden TSI'a pasaj yapılarak 4-6 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda TSI da reaksiyonlar değerlendirilmeden bazı tanımlama testleri yapıldı.

Tanımlama testleri için üre, sitrat, indol ve hareket testlerine pasaj yapıldı. Tanımlama basamaklarının sonunda, *Salmonella* spp. veya *Shigella* spp. olduğu düşünülen bakterilerin tanımlaması otomatize sistem (VTEK 2, Biomerieux, Fransa) ile yapıldı. VTEK2 cihazı ile *Salmonella* spp. veya *Shigella* spp. olarak tanımlanan izolatlar için serolojik doğrulama yapıldı ve antibiyogram testlerine alındılar.

*Salmonella* spp. olarak identifiye edilen bakterilerin antibiyogram testlerini yapmak amacı ile her biri sıvı buyyon besiyerlerine aktarılıp 2 saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Bulanıklık oluşuktan sonra McFarland 0.5 göre ayarlanarak standart bir bulanıklık oluşturuldu. Buradan steril eküvyonlu çubukla alınan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agar besiyerine inoküle edildi. EUCAST kriterlerine

göre antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak 37 °C’ de 18-24 saat inkübasyon sonunda duyarlılıklar belirlendi. Daha sonra serogruplandırma yapmak için izolatlar nütrient agara pasajlanarak 35-37 °C’ de 18 saat inkübe edildikten sonra polivalan özellikteki (Plasmatec, İngiltere ) antiserumlar ile aglütinasyon deneyi yapıldı.

Sorbitol Mac Conkey agarda bir gecelik inkübasyonda sorbitolü fermente etmeyen renksiz koloniler ve EMB agarda parlak röfle şeklinde üreyen koloniler *E.coli* O157:H7 olması şüphesiyle seçildi. Daha sonra doğrulamak için biyokimyasal testler ve aglütinasyon kiti O157:H7 antijenlerinin (Prolex, A.B.D) varlığı açısından test edildi. Biyokimyasal testlerde: TSI da asit/asit(Dip sarı, yüzey sarı), glukozdan gaz oluşturan, indol ve hareket testi pozitif, sitrat ve üreaz testi negatif izolatların *E.coli* olduğu doğrulandıktan sonra aglütinasyon kiti ile O157:H7 antijenlerinin varlığı açısından test edildi.

*Campylobacter* spp. tespiti için Skirrow antibiyotik supplementli *Campylobacter* seçici besiyerlerinin yüzeyinde su damlasına benzer şekilde üreyen düzensiz koloniler Gram yayma preparasyonlarda S veya virgül şeklinde martı kanadına benzeyen Gram negatif morfolojik özellik gösteren koloniler, oksidaz ve katalaz aktiviteleri, test edildi ve oksidaz ve katalaz aktivitesi pozitif olanlar *Campylobacter* spp. olarak kabul edildi.

*Y. enterocolitica* tespiti için, Mac Conkey besiyerinde üreyen ufak, 1 mm’den küçük veya toplu iğne başı şeklinde, hafif pembe laktoz negatif, oksidaz negatif katalaz pozitif koloniler, *Y. enterocolitica* şüphesiyle biyokimyasal testlere tabi tutuldu. TSI da asit/asit (dip sarı/ yatık sarı) ve gaz oluşturmayan 25 °C de indol pozitifliği olan izolatlar *Y. enterocolitica* olarak değerlendirildi.

*Vibrio cholerae* tespiti için *Vibrio* seçici besiyerinde (Liofilchem ,Almanya) turkuaz mavisi ve yeşil mavi renkte olan koloniler , %5 lik koyun kanlı agarda bazen hemoliz oluşturan koloniler, Mac Conkeyde ve SS agar’da laktoz negatif reaksiyon nedeniyle renksiz/şeffaf koloniler seçilen ve oksidaz pozitif izolatlar seçildi. Kolonilerden yapılan Gram boyalı yaymada gram negatif, virgül şeklinde kıvrık basiller gözlenen koloniler biyokimyasal testlere tabi tutuldu.

Biyokimyasal testlerde TSI'de ise hem dip, hem de yatık kısım sarı (asit/asit) görünümü olan sitrat ve indol testi pozitif, üreaz testi negatif olan izolatlar ve (O129 diskine duyarlı olanlar )*Vibrio cholerae* olarak değerlendirildi.

*Aeromonas* spp. tespiti için , %5 lik koyun kanlı agarda hemoliz oluşturan ve EMB agarda laktoz negatif kolonilerden oksidaz testi pozitif olan örnekler seçildi. Biyokimyasal teste tabi tutuldu. TSI da eğimli, *Aeromonas* sarımsı (asit) üzerinde pembe (alkali) meyilli üreyen, indol pozitif ve üre negatif izolatlar *Aeromonas* spp. olarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırmanın yapıldığı Nisan 2018 – Kasım 2018 tarihleri arasında, akut ishal tanısı çocuk acil ve kliniğimize başvuran çocuk hastalardan tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen 487 ishali dışkı kültürü incelenmiştir.

Dışkı örneği incelenen çocuk hastaların yaş dağılımı ve oranları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların yaş dağılımı ve oranları.

0-2yaş	2-5yaş	5-8 yaş	8-18yaş	Toplam
181 (%38,17)	112 (% 23)	53 (% 10,89)	141 (% 29)	487

Hastaların cinsiyet dağılımına göre etken mikroorganizma üreme oranları Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların cinsiyet dağılımına göre etken mikroorganizma üreme oranları.

	<i>Salmonella</i> spp.	<i>E.coli</i> O157:H7	<i>Campylobact</i> <i>er</i> spp.	<i>Aeromonas</i> spp.	Toplam ve Oran
Erkek	12 (%4,41)	2 (% 0,74)	5 (% 1,84)	2 (%0,74)	272 (%56)
Bayan	5 (%2,33)	1 (%0,47)	2 (%0,93)	1(%0,47)	215 (%44)
Toplam	19 (%3,90)	3 (%0,62)	7 (% 1,44)	3 (%0,62)	487

Dışkı kültürlerinden en fazla olarak 19 tane *Salmonella* spp., en az olarak 3 tane *E.coli* O157:H7 ve 3 tane *Aeromonas* spp. pozitif bulunmuştur. Pozitif bulunan bakterilerin biyokimyasal testlerle doğrulanması yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 487 hastaya ait dışkı örneğinin % 3’ünde direkt mikroskopik incelemede lökosit görülmüş. Çalışmamızda, SMAC agarda sorbitolu fermente etmeyen 5 (%1 ) *E.coli* izolatu elde edilmiş. *E.coli* O157:H7 latex test reaktif kiti ile doğrulanması yapıldı. SMAC agarda sorbitolu fermente etmeyen 5 tane *E.coli* izolatu ile yapılan *E.coli* O157:H7 latex test reaktif çalışmasında 3 tanesinin *E.coli* O157:H7 suşu olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tespit edilen 19 *Salmonella* spp.,7 *Campylobacter* spp. ve 3 *Aeromonas* spp. örneği biyokimyasal tesler ve konvansiyonel yöntemler kullanılarak tanımlanmıştır. Ayrıca, tespit edilen bu bakteriler Vitec 2 ile tanımlanmış ve daha sonra *Salmonella* spp. 'nin serotiplendirmesi ve antibiyogramı yapılmıştır.

Çalışmamızda *Salmonella* spp. için ekim yapılan seçici besiyerlerinde 13 tanesinde üreme gözlemlenmiş olmasına rağmen, HE agarın 2 tanesinde, XLD agarın 4 tanesinde ve SS agarın 7 tanesinde üreyen bakterilerin biyokimyasal testler sonrasında *Salmonella* spp. olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda en yüksek sensitivite HE agarda daha sonra XLD agarda ve en düşük olarakda SS agarda gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda bulunan 19 *Salmonella* türünün 16 tanesi *Salmonella enteritidis* 3 tanesi *Salmonella* spp. olarak tanımlanmıştır ve % 20 oranında ampisilin, % 16 oranında trimetoprim-sulfametoksazol direnci, %17 oranında sefotaksim direnci, %12 oranında siprofloksasin direnci, % 6 oranında tetrasiklin direnci belirlenmiş, pefloksasine direnç gözlenmemiştir.

## 5.TARTIŞMA

Akut diyare ve akut gastroenterit, düşük ve orta gelirli ülkelerde ve yüksek gelirli ülkelerde yaygın görülen rahatsızlıklardır. İshal hastalıkları, 5 yaşından küçük çocuklarda ölüm nedenleri arasında üçüncüsıradaki yerini korumaktadır (Florez ID ve ark. 2016). Gelişmekte olan ülkelerde gastrointestinal enfeksiyonlar önemli yere sahiptirler. Beş yaşın altındaki çocuklarda görülen ishal hastalıkları, her yıl, yaklaşık üç milyon ölümlerle doğrudan veya dolaylı olarak sorumlu tutulmaktadır. Gelişmiş dünyada, halk sağlığı ve ekonomik zenginlikler de gelişmeler görülmesine rağmen, bağırsak enfeksiyonu insidansı hala yüksek olup mortalitede son yıllarda ciddi bir düşüş olmasına rağmen önemli bir klinik sorun olmayı sürdürmektedir. (Jones ve Farthing 2004).

Fekal-oral yolla bulaşan bu enfeksiyonlar, kalabalık nüfusun olduğu, beslenmenin yetersiz ve dengesiz olduğu, hijyenik koşulların yetersiz olduğu ülkelerde çoğu insanın ölümüne neden olmaktadır (Güney ve Başustaoğlu 2010). Yaşam şartlarının kötü olması, yiyecek ve içeceklerin sağlıksız olarak kullanılması ishalleri hastalardaki etken mikroorganizmaların en önemli giriş yolu olan fekal-oral yolla bulaşmasına sebep olmaktadır. Çocuklarda birçok mikroorganizma, farklı zamanlarda ve değişik ortamlarda enfekte yiyecekler, içecekler ve her türlü materyaller aracılığıyla gastrointestinal kanala ulaşarak ishale sebep olmaktadır (Gürbüz ve ark. 2010).

Gastroenterit etkeni olan bakteriler arasında başlıca, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas*, *Vibrio cholerae* ve *E. coli* suşları yer almaktadır (Özkasap ve ark. 2004). Bakteriyel gastroenteritler çoğunlukla kendi kendini sınırlarken, şiddetli veya uzun süreli diyare, invaziv hastalık ile uyumlu semptomlar veya karmaşık bir öyküsü olan hastaların tedavisi amacıyla bakteriyel dışkı kültürü ile bir etyolojik ajanların belirlenmesi gerekmektedir (Humphries ve Linscott 2015). Klinik laboratuvarlarda dışkı kültürlerinden bakteriyel enteropatojenlerin tanımlanması, halk sağlığı görevlilerinin bakteriyel gastroenterit salgınlarını tanımlayıp izlediği temel araçlardan biridir (Humphries ve Linscott 2015). Akut diyare ile başvuran bir hastanın genel klinik değerlendirmesi, ilk tanı ve tedaviye maliyet etkin ve kanıta dayalı bir yaklaşımı yönlendirmek için gereklidir (Riaz ve ark. 2012).

Ülkemizde dışkı-ağız yolu ile bulaşan infeksiyon hastalıkları ve infeksiyöz ishaller önemini sürdürmektedir. Dışkı kültürü ülkemizde rutin olarak genellikle *Salmonella*, *Shigella* ve bazı laboratuvarlarda *Campylobacter* ve *Yersinia* türleri için yapılmakta, diğer mikroorganizmaları aramaya yönelik kültürler ise ancak özel durumlar için yapılmaktadır (Yazıcı ve ark. 2009).

Farklı zamanlarda dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler, çocuk yaş grubunda gastrointestinal enfeksiyonlardan %0.4-19.5 oranları arasında *Salmonella* türlerinin sorumlu olduğunu bildirirken, *Shigella* türlerinde bu oran %0-12.6 aralığındadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise etken olarak %0.5-5 arasında *Salmonella* türleri, % 0-9.8 arasında *Shigella* türleri olduğu belirlenmiştir (Keşli ve ark. 2012).

Gelişmekte olan ülkelerde önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan gastroenterit etkenleri sıklık sırasına göre *Campylobacter* (%12.5), ETEC (%15), *Shigella* (%10), *Salmonella* (%3-10), *V. cholerae* (%7.5) ve EPEC (%2.5) olarak bildirilmiştir. Bakteriler arasında en sık *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* türleri etken olduğu belirtilirken, etkenlerin dağılımı bölgesel farklılıklar olarak değişebilmektedir (Ünlü ve ark. 2013).

Son yıllarda ülkemizde *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin izolasyonu için yapılan çalışmalarda izolasyon sıklığı şu şekildedir. Bakıcı ve ark. (2001), Ocak - Aralık 2000 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran 787'si çocuk ve 414'ü erişkin olmak üzere 1201 hastanın dışkı kültürleri ile yaptığı çalışmalarda, % 2.74 *Salmonella* türü ve % 0.91 *Shigella* türü tespit etmiştir. İnce (2003), Ocak 2001-2002 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen 1335 ishali çocuk dışkı kültüründe % 3.3 oranında non tifoidal *Salmonella* türü bakteri belirlemiş ve % 9.8 oranında *Shigella* türü belirlenmiştir. Erdoğan ve ark. (2003), 1999-2002 yılları arasında çocuk ve yetişkin hastalara ait 4674 dışkı örneği ile yaptığı bir çalışmada %36 oranında *Salmonella* ve *Shigella* türü belirlemiştir. Yazıcı ve ark. (2009), 2007-2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran akut gastroenterit semptomları bulunan 200 olgunun etkenleri araştırdıkları çalışmalarında %2.5 oranında *Salmonella* spp. saptamış ve *Shigella* türlerine hiç rastlanmamıştır.



Keşli ve ark. (2012), 2008 ve 2011 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çocuk yaş grubuna ait 3883 dışkı örneği üzerindeki yaptığı çalışmada % 8.4 oranında *Salmonella* türü ve %3.2 oranında *Shigella* türü tespit etmiştir. Gülmez ve ark. (2012), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Erişkin Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında 2008-2011 tarihleri arasında 4162 dışkı örnek ile yaptığı çalışmada %3.4 oranında *Salmonella* türü ve % 0.4 oranında *Shigella* türü tespit etmişlerdir. Ünlü ve ark. (2013), Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümünde 2011-2012 tarihleri arasında 2244 dışkı örneği ile ilgili yaptığı çalışmada %1.33 oranında *Salmonella* türü ve % 0.89 oranında *Shigella* türü belirlemişlerdir. Tural Kara ve ark. (2015), 2014 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi başvuran 2425 çocuk hastada yaptığı çalışmada % 3.2 oranında *Shigella* ve % 1.5 oranında *salmonella* türü belirlemiştir.

Çalışmamızda *Salmonella* türleri % 3.9 oranında izole edilmiş, *Shigella* türü ise izole edilememiştir. Bu da *Salmonella* türünün gastroenterit bakteriler arasında önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir. *Salmonella* türünün sıklığı tiplendirilmesi ve antibiyogramı bu bakteriye karşı tedavide önemli yer tutmaktadır.

Çalışmamızda *Salmonella* spp. için ekim yapılan seçici besiyerlerinde 13 tanesinde üreme gözlemlenmiş olmasına rağmen, HE agarın 2 tanesinde, XLD agarın 4 tanesinde ve SS agarın 7 tanesinde üreyen bakterilerin biyokimyasal testler sonrasında *Salmonella* spp. olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda en yüksek sensitivite HE agarda daha sonra XLD agarda ve en düşük olarakda SS agarda gözlemlenmiştir.

Ülkemizde *Salmonella* türünün tiplendirilmesi ve antibiyogramı için yapılan çalışmalar şu şekildedir. İnce (2003), Ocak 2001- 2002 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen 1335 ishali çocuk dışkı kültüründe 41 *Salmonella* türü bakteri belirlemiş ve bu dışkı kültüründe üremiş olan bu mikroorganizmaların serotiplendirmesi yapıldığında 41 *Salmonella* suşununun 28' inin (% 68.2) *S. enteritidis*, 7' sinin (% 17) *S. typhimurium*, 3' ünün (% 7.3) *S. irumu*, 3' ünün (% 7.3) *S. paratyphi* B olduğu saptanmıştır. Ve bu araştırmada tesbit edilen toplam 44 non tifoidal *Salmonella* suşunda 10 (% 23) ampisilin, 4 (% 9) TMP - SMZ, 6 (% 14)

kloramfenikol, 7 (% 16) tetrasiklin, 7 (% 16) streptomisin, 3 (% 7) sefalotin, 2 (% 5) sefiksime direnci saptanmıştır ve seftriakson ve siprofloksasin direnci saptanmamıştır. Gülmez ve ark. (2012), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Erişkin Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında 2008-2011 tarihleri arasında 4162 dışkı örneği ile yaptığı çalışmada dışkıdan 143 *salmonella* türü belirlemiştir ve en sık rastlanan *Salmonella* serovarı *Salmonella* Enteritidis olup, yalnızca bir *Salmonella* Typhi bulmuştur ve *Salmonella* için Ampisilin %12, trimetoprim/sülfametoksazol %6, nalidiksik asit %17 ve siprofloksasin %4 direnci belirlemiştir. Tural Kara ve ark. (2015), 2014 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi başvuran 2425 çocuk hastada yaptığı çalışmada 36 *Salmonella* türü belirlemiştir ve 29 tanesini *Salmonella* Enteritidis ve üç tanesini *S. Typhimurium* olarak saptamıştır ve kloramfenikol ve siprofloksasin direncini %5.6, ampisilin direncini %19.4, tetrasiklin direncini %27.8, streptomisin direncini, %19.4 ve trimetoprim-sulfametoksazol direncini %16.8 olarak belirlemiştir. Bizim çalışmamızda bulunan 19 *Salmonella* türünün 16 tanesi *Salmonella* Enteritidis 3 tanesi *Salmonella* spp. olarak belirlenmiştir ve %20 oranında ampisilin, %16 oranında trimetoprim-sulfametoksazol direnci, %17 oranında sefotaksim direnci, %12 oranında siprofloksasin direnci, %6 oranında tetrasiklin direnci belirlenmiştir, pefloksasine direnç gözlemlenmemiştir ve rifampisinde zon oluşmamıştır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle çocuklarda akut gastroenterit etkenleri arasında, enterotoksijenik *Escherichia coli*, *Campylobacter* türleri ile *Salmonella* ve *Shigella* türleri en sık izole edilen etkenler olarak bildirilmektedir. *Campylobacter* türlerinin Dünyada insidansı %1-35 olarak bildirilirken, *Campylobacter* gastroenteritinin *Salmonella* ve *Shigella* gastroenteritlerinden 2 ila 7 kat fazla olduğu belirtilmektedir (Güney ve Başustaoglu 2010). *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*, dünya çapında insan bakteriyel gastroenteritinin en yaygın sebepleri arasında yer almaktadır. Sadece ABD'de yılda yaklaşık 2,5 milyon yıllık gastrointestinal hastalık vakasına sebep olmaktadır. Bu bakterilerle bulaşan enfeksiyonlar, düşük ve orta gelirli ülkelerde ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir, ancak özellikle kültürün doğrulanması zor olduğu için bu ortamlarda çok az bildirilmiştir (Sheppard ve Maiden 2015).

Gıda kaynaklı *Campylobacter* enfeksiyonlarında en önemli bulaş yolu kontamine et, süt ve suyun tüketilmesidir. Bundan başka evcil hayvanlar, vahşi kanatlılar ve vahşi hayvanlar da enfeksiyon kaynağıdır ve taşıyıcı hayvanlarla direkt temasla da bulaş meydana gelebilir. Gastroenterit olgularından *Campylobacter* türlerinin izole edilmeleri ülkelere ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde olgu sayısı 13/100.000 iken, gelişmekte olan ülkelerde %5-20 arasında prevalans rapor edilmektedir (Kayman ve ark. 2013).

Türkiye’de akut gastroenterit olguları üzerine yapılan çalışmalarda *Campylobacter* izolasyon oranlarının %1,4 ile 14,6 arasında olduğu rapor edilmiştir (Çakmak ve Erol 2010). Özen ve ark. (1999), Mayıs-Kasım 1998 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen akut gastroenterit tanısı almış 412 hasta dışkı örneği ile yaptığı çalışmada 6 (%1.5) örnekte *Campylobacter* tespit etmiştir. Bunlardan 5 tanesini *Campylobacter jejuni* bir tanesinide *Campylobacter coli* olarak belirlemişlerdir. Ateş-Yılmaz ve Tuğrul (2005), 2001-2002 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Hastanesi’nde yatan veya ayaktan izlenen hastalardan gönderilen 882 dışkı örneği ile yaptıkları çalışmada % 4 (882/31) oranında *Campylobacter* tespit ettiler. 31 *Campylobacter* kökeninin 25 (% 81)’i *Campylobacter jejuni*, 6 (% 19)’sı *Campylobacter coli* olarak belirlediler. Taş ve Ardıç (2004), Ocak-Ağustos 1999 tarihleri arasında akut gastroenterit ön tanısı ile SSK Ankara Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran erişkin ve SSK Ankara Çocuk Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarına başvuran çocuk hastaların da dahil olduğu 200 hastanın dışkı örnekleri ile yaptığı çalışmada %3.5(7) oranında *Campylobacter* spp. izole etmişlerdir. Yazıcı ve ark. (2009 ), 2007-2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başvuran 200 Akut gastroenterit semptomları bulunan 200 olgunun etkenleri araştırdıkları çalışmalarında % 4.5(9) oranında *Campylobacter* spp. izole edilmiştir ve hepsinin *C.jejuni* olduğu belirlenmiştir. Kayman ve ark.(2013), 2010-2011 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen, ishali olan 1821 erkek, 1466 kadın olmak üzere toplam 3287 hastaya ait dışkı örneği ile yaptığı çalışmada, gastroenteritli olguların %5.4 (179/3287)‘ünden termofilik *Campylobacter* spp. izole etmiştir. *Campylobacter* izole edilen olguların %71 (127/179)’inin çocuk ve %58 (104/179)’inin erkek olgular olduğu izlenmiştir.

*Campylobacter* spp. prevalansı çocuklarda %7.5 (127/1683) iken yetişkinlerde ise %3.2 (52/1604) olarak saptanmıştır. Fenotipik testler ile 179 izolatın 146 (%82)'sı *C.jejuni*, 24 (%13)'ü *C.coli*, 6 (%3)'sı *C.lari* ve 3 (%2)'ü *C.upsaliensis* olarak belirlemişlerdir. Buna karşın mPCR ile izolatların %85 (152/179)'i *C.jejuni*, %15 (27/179)'i ise *C.coli* olarak tür düzeyinde tanımlanmıştır.

Farklı ülkede yapılan çalışmalarda gastroenterit etiyolojisinde *C.jejuni* başta olmak üzere kampilobakterlerin en sık rastlanan etken olduğu belirtilmektedir. Hamidian ve arkadaşlarının İran'da yaptıkları çalışmada, ishaller hastaların %8.7 (49/562)'sinden *Campylobacter* spp. izole edilmiş; bunların %69.5'i *C.jejuni*, %24.5'i de *C.coli* olduğu belirtilmiştir. İspanya'da yapılan diğer bir çalışmada, gastroenteritli olgularda %7.4 (641/8636) oranında *Campylobacter* spp. tanımlanmış; İsviçre'de yapılan bir çalışmada ise gastroenteritli olgularda *Campylobacter* izolasyon sıklığı %8.2 (467/5695) olarak rapor edilmiş ve izolatların yaklaşık %90'ının *C.jejuni* olduğu belirtilmiştir. *Campylobacter* enfeksiyonlarının insidansı İskoçya'da 90.2/100.000, ABD'de ise 12.7/100.000 olgu olarak belirtilmektedir (Kayman ve ark., 2013). Lee ve ark. (2013), 2002 ile 2006 yılları arasında Peru Amazon'da yarı kırsal bir toplulukta yaşları 18-44 aylık olan 442 çocuk dışı örneği ile yaptığı çalışmada % 8.3 oranında *Campylobacter* spp. tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada 7 tane (%1,4) *Campylobacter* spp. tespit edilmiştir.

Bazı *E. coli* alt tipleri, potent sitotoksinler salgılayarak insanlarda hemorajik kolit ile seyreden bir tabloya sebep olmaktadır. Bu grup bakteriler enterohemorajik *E.coli* (EHEC), verotoksijenik *E.coli* (VTEC) veya Shiga toksin üreten *E.coli* (STEC) olarak da isimlendirilmektedir. En ciddi komplikasyon olarak hemolitik üremik sendrom (HÜS) olup, akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi ve trombositopeniya sebep olabilmektedir. HÜS olgularının ortalama %2-7'si ölmekte ve önemli bir kısmında da kalıcı böbrek hasarı oluşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ishal sonrası gelişen HÜS'ün yaklaşık %70'inden VTEC sorumlu iken yaklaşık %80'ine *E.coli* O157:H7 neden olmaktadır. *E.coli* O157:H7'nin en önemli özelliği sorbitolu fermente etmemesi veya çok yavaş fermente etmesidir (Erdoğan ve ark. 2011).

EHEC suşları önemli bir bağırsak patojeni olarak son yıllarda önem kazanmaktadır. Bu gruptaki *E. coli* suşlarının bu zamana kadar en çok izole edileni ve en iyi bilineni O157 serogrubunda olan (O157:H7, O157:H-) suşlarıdır. *E. coli* O157:H7'nin yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları farklıdır. Marshall ve ark. (1990), yaptığı bir çalışmada incelenen 2164 dışkı numunesinin 80'inde enterik patojen saptamışlar ve enterik patojenlerin içerisinde %13 ile dördüncü sıklıkta *E. coli* O157:H7 olduğunu belirtmişlerdir. Harris ve ark. (1985), 12 aylık sürede 2552 dışkı örneği incelemişler ve sadece iki *E. coli* O157:H7 tespit etmişlerdir.

Gransden ve ark. (1986), yaptığı çalışmada ise 1425 hastada %1.9 oranı ile *E. coli* O157:H7'yi *Campylobacter*'den sonra ikinci en sık bakteriyel etken olarak belirtmişlerdir (Taş ve Ardiç 2004). Park ve ark. (1996), ABD'de 601 dışkı örneği üzerinde yaptıkları bir çalışmada örneklerin 34'ünde *E. coli* O157 serotipi tespit etmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *E.coli* O157 ve *E.coli* O157 H7 varlığının tespiti şöyledir. Zarakolu ve ark. (1999), 1995-1997 tarihleri arasında 1200 ishalleri, 100 sağlıklı çocuğun dışkı örnekleri ile ilgili yaptığı çalışmada 5 tanesinde *E. coli* O157:H7 izole edildi. Aydoğan ve ark.(2001), 1999-2000 yılları arasında 100 akut ishalleri hasta dışkı örnekleri ile yaptıkları çalışmada 39 hastada sorbitol negatif bakteriler izole edilmiş ve bunların % 3 (3) oranında *E.coli* O157 olarak tanımlanmıştır. Taş ve Ardiç (2004), Ocak-Ağustos 1999 tarihleri arasında akut gastroenterit ön tanısı ile SSK Ankara Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran erişkin ve SSK Ankara Çocuk Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarına başvuran çocuk hastaların da dahil olduğu 200 hastanın dışkı örnekleri ile yaptığı çalışmada %1(2) oranında *E. coli* O157:H7 izole edildi. Ekşi ve ark. (2007), Gaziantep Perilikaya Sağlık Ocağı'na Haziran-Temmuz 2000 tarihlerinde akut ishal yakınması ile başvuran 91 hasta ve 60 kontrol grubundan olmak üzere toplam 151 tane, beş yaşın altındaki çocuk dışkı örneği ile yaptıkları çalışmada *E. coli* O157:H7 araştırılmış, fakat *E. coli* O157: H7 serotipi saptanmamıştır. Yeniiz ve ark. (2009), 2003- 2005 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Haydar paşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi ile Çocuk Hastalıkları Servisine ishal şikâyeti ile başvuran 429 akut ishalleri hasta dışkı örneklerinde yaptıkları çalışmada *E. coli*

O157:H7 varlığı açısından araştırıldı ve beş tanesinde *E. coli* O157:H7 izole edilmiştir. Erdoğan ve ark. (2011), Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezinde 2005- 2008 tarihleri arasında ishal şikayeti ile başvuran 1815 hastanın dışkı örnekleri gerçekleştirdiği çalışmada, 14 (%0.8) *E.coli* izolatu CT-SMC agarda sorbitolu fermente etmemiş fakat *E.coli* O157 antiserumu ile sadece 2 örnek pozitif vermiştir. Değerli ve ark. (2012), 2008-2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji ve Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen 0-5 yaş arası gastroenterit nedeniyle başvuran 339 olgunun dışkı örnekleri ile ilgili yaptıkları CHROM agar ve SMAC besiyeri karşılaştırılmalı çalışmada sadece bir örnekte (%0,3) *E. coli* O157 izole edilmiştir. CHROMagar O157 besiyerinin SMAC besiyerine göre daha duyarlı bulunduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada 5 hastada SMAC besiyerinde sorbitol negatif bakteriler izole edilmiş. SMAC agarda sorbitolu fermente etmeyen 5 tane *E.coli* izolatu ile yapılan *E.coli* O157:H7 latex test reaktif çalışmasında 3 tanesinde *E.coli* O157:H7 suşu tespit edilmiştir. Bulunan sonuçlar ülkemizdeki sonuçlarla anlamlı bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmaların bazılarında *E. coli* O157:H7 ve *E. coli* O157 varlığı tespit edilememiş olmasına rağmen farklı çalışmalarda tespit edilmesi *E. coli* O157:H7 ve *E. coli* O157 varlığının önemini göstermektedir. Bu yüzden akut gastroenteritli ishal çocuk hastalarda özellikle HÜS'lü hastalarda EHEC etkeni O157:H7 serogrubundan *E. coli*'lerin göz ardı edilememesi gerektiğini düşünmekteyiz.

*Y. enterocolitica* infeksiyonlarının gerek ülkemizdeki, gerekse diğer ülkelerdeki yaygınlığı tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu Avrupa ve Amerika'dan rapor edilmiştir. Özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde gastroenterit olgularında *Y. enterocolitica*'nın önemli bir yer tuttuğu belirtilmekte, bu ülkelerden %2-3'lük oranlar rapor edilmektedir. ABD *Y. enterocolitica*'nın gastroenterit etiyolojisindeki rolünün en fazla araştırıldığı ülkelerden biridir. Burada 4841 hastada yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada değişik eyaletlerde gastroenterit olgularının %0.64-1.56'sında *Y. enterocolitica* tespit edilmiştir (Akdeniz ve ark. 2001). Ilıman iklime sahip bölgelerde *Y. enterocolitica* oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Mısır'da yapılan bir çalışmada 183

gastroenterit olgusunun hiç birinde *Y. enterocolitica* tespit edilmemiştir. Nijerya'dan %1'lik oran rapor edilmiştir. Kuveyt'te yapılan bir çalışmada ise çocuk yaş grubu gastroenterit olgularında *Y. enterocolitica* oranı %1.5 olarak tespit edilmiştir (Kaya ve ark. 1997). Kuzey Avrupa ülkeleri, Kanada ve Güney Amerika'da infeksiyon etkeni olarak *Y. enterocolitica* sıklıkla bildirilmekte olup, düşük ısılarda üreyebilmesi sebebiyle daha çok buzdolabında saklanan ürünlerden bulaşmaktadır (Zarakolu ve ark. 1999).

Ülkemizde *Y. enterocolitica*'ya bağlı olarak gelişen gastroenterit sıklığını araştırmaya yönelik rastlanabilen sınırlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre bu bakterinin dışkı kültürlerinden izolasyonu % 0-4.9 arasında, yurt dışında yapılan çalışmalarda ise % 0-2.2 arasında değişmektedir (Yazıcı ve ark. 2009).

Özkan ve Günhan (1994), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 191 ishali hastada yaptığı çalışmada *Y. enterocolitica* tespit etmemişlerdir. Kaya ve ark. (1999), yaptığı 128 Gastroenteritli hasta dışkı örnekleri ile yaptığı çalışmada iki hastada (%1.56) *Y. enterocolitica* izole etmişlerdir. Zarakolu ve ark. (1999), 1995-1997 tarihleri arasında 1200 ishali, 100 sağlıklı çocuğun dışkı örnekleri ile ilgili yaptığı çalışmada *Y. enterocolitica* izole etmemişlerdir. Yazıcı ve ark. (2009), 2007-2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran 200 Akut gastroenterit semptomları bulunan 200 olgunun etkenleri araştırdıkları çalışmalarında *Y. enterocolitica* izole etmemişlerdir. Ülkemizde nispeten ılıman iklimin görülmesi ve *Y. enterocolitica* infeksiyonlarının bulaşmasında oldukça etkili bir hayvan olan domuzun yiyecek olarak tüketilmemesi nedeni ile bu bakteri açısından önemli bir risk bulunmadığı belirtilmektedir (Yazıcı ve ark. 2009).

Bu çalışmada *Y. enterocolitica* izole edilememiş olup ülkemizdeki yapılan çalışmaların sonuçları ile uyum sağlamaktadır.

Fekal oral yolla bulaşan *Vibrio* infeksiyonları diğer hastalıklar gibi sosyoekonomik yönden gelişmekte olan ülkelerde büyük salgınlara sebep olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise sporadik olgular şeklinde meydana gelmektedir. Epidemik koleranın kökeni Hindistan ve Güney Asya ülkeleridir. Buralarda her yıl salgınlar görülmekte ve bu bölgeden dünyaya yayılan salgınlar olmaktadır. 1990'lı yıllara dek dünyadaki pek çok ülkede koleradan zaman zaman pandemiler meydana gelmiştir.

Dünyada görülen kolera pandemilerinin ilk altısı klasik *V. cholerae* ile yedincisi *V. cholerae* biyotip El Tor ile, sekizincisi ve günümüzde başlayan şimdiden birçok ülkeyi içine alan ise 0139 Bengal suşu olarak bilinmektedir. Ülkemizde zaman zaman *Vibrio* infeksiyonları önem kazanmaktadır. 1986, 1988, 1992, 1994 yıllarında küçük çaplı salgınlar olduğu bildirilmektedir. En son olarak 1994'te yapılan bir çalışmada 1215 ishali hastadan *V. cholerae* biyotip El Tor serotip Ogawa %49.2 tespit edilmiştir (Zarakolu ve ark. 1999). Yurtdışında yapılan çalışmalarda, Bangladeşte 1999 yılında 814 hasta ile yapılan çalışmada %8.7 oranında *V. cholerae* tespit edilmiş, Uruguayda 2001 yılında 224 hasta ile yapılan çalışmada %0.44 oranında *V. cholerae* tespit edilmiş ve 2002 yılında Endonezyada ya 3875 hasta ile yapılan çalışmada %5 oranında *V. cholerae* tespit edilmiştir (Yazıcı ve ark. 2009).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Zarakolu ve ark. (1999), 1995-1997 tarihleri arasında 1200 ishali, 100 sağlıklı çocuğun dışkı örnekleri ile ilgili yaptığı çalışmada *V. cholerae* izole edilememiştir. Erdoğan ve ark. (2003), 1999-2002 yılları arasında çocuk ve yetişkin hastalara ait 4674 dışkı örneği ile yaptığı bir çalışmada *V. cholerae* tespit edilememiştir. Yazıcı ve ark. (2009), 2007-2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran Akut gastroenterit semptomları bulunan 200 olgunun etkenleri araştırdıkları çalışmalarında *V. cholerae* üretilmemiştir.

Bizim yaptığımız bu çalışmada da *V. cholerae* izole edilememiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

*Aeromonas* türleri, son yıllarda gastroenterit etkenleri arasında sayılmakta olan bakterilerdendir. Özellikle yaz aylarında çevre sularındaki konsantrasyonları hızla artarak ishale neden olabildikleri belirtilmektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde yaz aylarında *Salmonella* ve *Campylobacter* türlerinden sonra üçüncü sırada geldikleri bildirilmektedir (Zarakolu ve ark.1999). *Aeromonas* gastroenteriti dünya üzerinde ABD, Avustralya, Kanada, Fransa, Tayland, Hindistan, Bali, Singapur, Çin, Nijerya ve İtalya gibi farklı bölgelerden rapor edilmiştir. *Aeromonas* gastroenteritinin prevalansı dünyanın çeşitli ülkelerinden yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada *Aeromonas* spp. izolasyon oranı %1.1 iken, Batı Avustralya'da %11, Bangladeş'de %15 ve Tayland'da %30'a varan oranlar tespit edilmiştir.



Peru'da Pazzaglia ve ark. (1991), ishali bebeklerde yaptıkları bir çalışmada *Aeromonas* türlerini %52.4, kontrol gurubunda ise %8.4 olarak bulmuşlardır (Kuzucu ve ark. 2000).

Ülkemizde *Aeromonas* türü ile ilgili yapılan çalışmalarda; Zarakolu ve ark. (1999), 1995-1997 tarihleri arasında 1200 ishali, 100 sağlıklı çocuğun dışkı örnekleri ile ilgili yaptığı çalışmada izole edilmemiştir. Kuzucu ve ark. (2000), Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü'nde 1993-1994 tarihleri arasında BOS, kan, idrar ve yarayı içeren 2886 ekstraintestinal örnek ve 2100 ishali dışkı örneği ile yaptığı çalışmada dışkı örneklerinden 28 (%1.3)'inde *Aeromonas* izole edilmiştir. Erdoğan ve ark. (2003), 1999-2002 yılları arasında çocuk ve yetişkin hastalara ait 4674 dışkı örneği ile yaptığı bir çalışmada % 10 oranında *Aeromonas* türü belirlenmiştir. Berktaş ve ark. (2003), 115 akut diyareli hastaya ait dışkı örneği ile yaptığı çalışmada %3.5 oranında *Aeromonas* cinsi izole edilmiştir. Yazıcı ve ark. (2009 ), 2007-2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran Akut gastroenterit semptomları bulunan 200 olgunun etkenleri araştırdıkları çalışmalarında *Aeromonas* türü saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da 3 tane *Aeromonas* türü izole edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda incelenen 487 gastroenterit olgusunun 19 tanesinde *Salmonella* spp., 7 tanesinde *Campylobacter* spp., 3 tanesinde *E.coli* O157:H7 ve 3 tanesinde *Aeromonas* spp. saptanırken, *Shigella* spp., *Y. enterocolitica* ve *Vibrio cholerae* izole edilmemiştir.

*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., gastroenteritlerde sık görülen etkenler arasında olduğundan bölgemizde yapılan rutin dışkı kültürlerinde incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki gözlemlerimize dayanarak *Salmonella* spp. seçici besiyerinden üretilmesinde HE agarın SS agara ve XLD agara göre daha duyarlı ve hassas olduğunu düşünmekteyiz.

Özellikle kanlı ishalleri gaita numuneleri incelerken HÜS olma ihtimalini düşünerek *E.coli* O157:H7 suşu bakımından da incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

İshalleri gaita numune incelemelerinde *E.coli* O157:H7 suşu izolasyonu ve tanımlanmasında Sorbitol MacConkey agar ve *E.coli* O157:H7 latex kit ve antiserumlarının yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde son zamanlarda *Aeromonas* spp. izolasyonu ve tanımlanmasında ki artış gereği bu bakterinin bakteriyel ishallerdeki rolünün belirlenmesi için yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- Abbott SL, Cheung WKW, Janda JM. The genus *Aeromonas*: Biochemical characteristics, atypical reactions, and phenotypic identification schemes. J Clin Microbiol. 2003; 41(6): 2348–57.
- Abu Elamreen FH, Abed AA, Sharif FA. Detection and identification of bacterial enteropathogens by polymerase chain reaction and conventional techniques in childhood acute gastroenteritis in Gaza, Palestine. Int J Infect Dis. 2007;11(6):501-7.
- Akan M. Kanatlılarda *Salmonella* infeksiyonları ve kontrolünde temel prensipler. Veteriner Tavukçuluk Derneği derg. 2008; 6 (2):3.
- Akdeniz H, Irmak H, Buzgan T, Seçkinli T, Demiröz AP. Van ve yöresinde *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonunun kültür ve serolojik yöntemlerle araştırılması ve brusellozla ayırıcı tanısındaki önemi. T Klin J Med Sci. 2001; 21: 37-42.
- Aksakal A. Bazı kanatlıların dışkılarında *Salmonella* türlerinin varlığı ve yaygınlığı ile antibiyotiklere duyarlılıkları. YYÜ. Vet. Fak. Derg. 2003; 14 (1):95-101.
- Alam M, Hasan NA, Sadique A, Bhuiyan NA, Ahmed KU, Nusrin S, Nair GB, Siddique AK, Sack RB, Sack DA, Huq A, Colwell RR. Seasonal cholera caused by *Vibrio cholerae* serogroups O1 and O139 in the coastal aquatic environment of bangladesh. Appl. Environ. Microbiol. 2006; 72: 4096–4104.
- Allos BM. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. Clinical Infectious Diseases. 2001; 32: 1201-1206.
- Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* an emerging foodborne pathogen. Emerg. Infect. Dis. 1999; 5: 28–35.
- Altwegg M, Geiss HK. *Aeromonas* as a human pathogen. Crit Rev Microbiol. 1989; 16 (4): 253-86.
- Amukoshi M, Maposa I, Moyo SR, Mukesi M. Etiological agents isolated from stool samples of children under the age of five years in windhoek, namibia. Edorium J Microbiol. 2017; 3: 1–9.
- Ansari S, Sherchand JB, Parajuli K, Mishra SK, Dahal RK, Shrestha S, Tandukar S, Pokhrel BM. Bacterial etiology of acute diarrhea in children under five years of age. J Nepal Health Res Counc 2012; 10 (22): 218-23.
- Ateş-Yılmaz A, Tuğrul HM. Edirne’de ishal etkenleri arasında *Campylobacter* türlerinin yerinin ve antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2005; 19 (1): 53-59.
- Aydoğan S, Sünbül M, Leblebicioğlu H, Eroğlu C, Esen Ş. Akut ishallerde hastalarda *Escherichia coli* O157 ve *Aeromonas* türlerinin sıklığı. Mikrobiyol Bül. 2001; 35: 525-530.
- Aytaç SA, Mercanoğlu B, Özbaş ZY. Tampon çözeltide immunomanyetik ayırma ve atp biyoluminesans yöntemleri ile *Escherichia coli* O157:H7 sayımı. Türk Hij Den Biyol Derg. 2001; 58 (2): 49 – 52.
- Bakıcı Z, Çakmaktepe S, Güney A. Bölgemizden soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* bakterileri ve antibiyotik duyarlılıkları. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2001; 23 (3): 141-144.
- Balci İ, Alkan GN, Bayram A. Kan kültürlerinde *Salmonella* sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. Van Tıp Dergisi. 1999; 6(4).
- Balkan ÇE, Karameşe M, Çelebi D, Aydoğdu S, Çalık Z, Yılmaz Y. Acute gastroenteritis agents among 0–5 years-old turkish children. Kafkas J Med Sci. 2016; 6(2):94–97.
- Baylan O, Abaşlı HE. *Yersinia enterocolitica* infeksiyonları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2005; 35: 232-247.
- Bessede E, Lehours P, Labadi L, Bakiri S, Megraud F. Comparison of characteristics of patients infected by *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, and *Campylobacter fetus*. J Clin Microbiol. 2014; 52:328 –330. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.03029-13>.
- Berktaş M, Körkoca H, Çiftçi İH ve ark.: Akut gastroenterit olgularında hareketli *Aeromonas*’ların rolü ve antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2003; 33(3):208-14.

- Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış Yayınları, 2000, 10. Basım, İzmir.
- Blackstone GM, Nordstrom JL, Bowen MD, Meyer RF, Imbro P, DePaola A. Use of a real time PCR assay for detection of the *ctxA* gene of *Vibrio cholerae* in an environmental survey of mobile bay. *J. Microbiol. Methods* 2007; 68: 254-259.
- Blaser MJ. Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter jejuni* infections. *The Journal of Infectious Diseases*. 1997;176: 103–5.
- Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. *Microbes and Infection*. 1999; 1: 323–333
- Brander RL, Walson JL, John-Stewart GC, Naulikha JM, Ndonge J, Kipkemoi N, Rwigy D, Singa BO, Pavlinac PB. Correlates of multi-drug non-susceptibility in enteric bacteria isolated from Kenyan children with acute diarrhea. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(10):e0005974. Published 2017 Oct 2. doi:10.1371/journal.pntd.0005974.
- Casabonne C, González A, Aquili V, Balagué C. Prevalence and virulence genes of *Shigella spp.* isolated from patients with diarrhea in Rosario, Argentina. *Jpn. J. Infect. Dis*. 2016; 69: 477–481.
- Casburn-Jones AC, Farthing MJ. Management of infectious diarrhoea. *Gut*. 2004;53(2):296–305. doi:10.1136/gut.2003.022103
- Chen HM, Wang Y, Chiu CH. Nontyphoid *salmonella* infection: microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. *Pediatrics and Neonatology*. 2013; 54: 147-152.
- Çakmak Ö, Erol İ. *Campylobacter jejuni*'nin gıda güvenliği ve halk sağlığı yönünden önemi. *TAF Prev Med Bull*. 2010; 9(2):157-166.
- Deepa PP, Lava R. Identification, characterisation and antibiotic susceptibility of shigella species isolated from stool samples in children. *Int J Biol Med Res*. 2012; 3(2): 1640-1643.
- Değerli K, Kurutepe S, Gazi H, Demirel M, Gülkan E, Sürücüoğlu S. Akut gastroenteritli çocuklarda *Escherichia coli* O157 tanısında kromojenik besiyerinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve prevalansı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2012; 2(1):18-22.
- Ekşi F, Karlıgil T, Bayram A. Çocukluk yaş grubu ishallerinde *Escherichia Coli* O157:H7'nin araştırılması. *Van Tıp Dergisi*. 2007; 14 (1):15-18.
- Eng SK, Pusparajah P, Ab Mutalib NS, Ser HL, Chan KG & Lee LH. *Salmonella*: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance, *Frontiers in Life Science*. 2015; 8:3, 284-293.
- Erdoğan H, İnan N, Bal Ç, Öngen B, Gürler N. Dışkı kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar. *Ankem Derg*. 2003; 17 (1): 20-27.
- Erdoğan H, Levent B, Erdoğan A, Güleşen R, Arslan H. Gastroenteritli olgularda verotoksijenik *Escherichia coli* O157:H7 insidansının araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2011; 45(3): 519-525.
- Escobar-Pa'ramo P, Giudicelli C, Parsot C, Denamur E. The evolutionary history of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* revised. *J Mol Evol*. 2003; 57:140–148.
- Ezaki T, Amano M, Kawamura Y, Yabuuchi E. Proposal of *Salmonella* Paratyphi sp. nov., nom. rev. and request for an opinion to conserve the specific epithet Paratyphi in the binary combination *Salmonella* Paratyphi as *nomen epitheton conservandum*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2000; 50(2) :941–944.
- Faruque SM, Albert MJ, Mekalanos JJ. Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 1998; 62: 1301-1314.
- Faruque SM, Nair GB. Molecular ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microbiol. Immunol*. 2002; 46: 59–66
- Fitzgerald C, Collins M, van Duyn S, Mikoleit M, Brown T, Fields P. Multiplex, bead-based suspension array for molecular determination of common *Salmonella* serogroups. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3323–3334. doi:10.1128/JCM.00025-07

- Florez ID, Al-Khalifah R, Sierra JM, et al. The effectiveness and safety of treatments used for acute diarrhea and acute gastroenteritis in children: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5:14. Published 2016 Jan 20. doi:10.1186/s13643-016-0186-8
- Fredriksson-Ahomaa M, Stolle A, Korkeala H. Molecular epidemiology of *Yersinia enterocolitica* infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 47: 315–329.
- Fredriksson-Ahomaa M, Korkeala H. Low occurrence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* in clinical, food and environmental samples: a methodological problem. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 220–229.
- Ghenghesh KS, Ahmed SF, El-Khalek RA, Al-Gendy A, Klena J. *Aeromonas*-associated infections in developing countries. *J Infect Developing Countries*. 2008; 2(2): 81-98.
- Goldberg M. Shigella infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. Literature review current through: May 2015. | This topic last updated: Oct 10, 2013.
- Guerrant R L, Gilder T V, Steiner TS, Thielman N M, Slutsker L, Tauxe R V, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Phillip Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32 (3) : 331–351. <https://doi.org/10.1086/318514>
- Gugliandolo C, Carbone M, Fera MT, Irrera GP, Maugeri TL. Occurrence of potentially pathogenic vibrios in the marine environment of the Straits of Messina (Italy). *Marine Pollution Bulletin* 2005; 50: 692–697.
- Gülmez D, Gür D, Haşçelik G, Güleşen R, Levent B. Ulusal enterik patojenler laboratuvar surveyans ağına (UEPLA) dahil olan bir üniversite hastanesinin deneyimleri: Dört yıllık *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* verileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2012; 42(3):85-92.
- Güney M, Başustaoğlu AC. 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*. 2010; 40 (3):183–192.
- Günşen U. Bursa piyasasında satılan çeşitli et ürünlerinde *Yersinia enterocolitica*'nın izolasyonu ve identifikasyonu. *Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi derg*. 2004; 5: 12-18.
- Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hastalarda etkenler ve klinik bulgular: Epidemiyolojik çalışma. *Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis*. 2010; 4(4): 211-218.
- Hohmann EL, Acheson D. Nontyphoidal salmonellosis, *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32(2): 263–269. <https://doi.org/10.1086/318457>
- Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):3–31. doi:10.1128/CMR.00073-14
- Igbinosa IH, Igumbor EU, Aghdasi F, Tom M, Okoh AI. Emerging *Aeromonas* species infections and their significance in public health. *ScientificWorldJournal*. ;2012:625023. doi:10.1100/2012/625023
- İnce E. Tez çalışması: Çocukluk çağı akut gastroenteritlerinde *Salmonella* ve *Shigella* sıklığı, antibiyotik direnci ve serotiplendirme. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Proje No: 2003.08.09.092, Ankara 2003.
- Janda JM, Abbott SL. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):35–73. doi:10.1128/CMR.00039-09
- Kaper JB, Morris JG Jr, Levine MM. Cholera [published correction appears in *Clin Microbiol Rev* 1995 Apr;8(2):316]. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(1):48–86.
- Kaya A, Erol S, Yılmaz Ş. Erişkinlerde gastroenteritlerin *Yersinia enterocolitica* yönünden incelenmesi. *Flora* 1997; 2: 154-155.
- 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): 230-239.

- Kayman T, Aydın F, Abay S, Diker KS. Gastroenteritli hastalarda *Campylobacter jejuni* alttipleri ile koenfeksiyon. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015; 45(3):117-121.
- Kayman T, Abay S, Kaya E, Bozdoğan B, Aydın F. Gastroenterit orijinli *Campylobacter jejuni* izolatlarında on iki virülans geninin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2013; 43(2):45-49.
- Keşli R, Bilgin H, Pirgon Ö, Feyzioğlu B, Güzelant A. Çocuklarda son üç yılda gaita örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının antimikrobik direncinin araştırılması (2008-2011). *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2012; 42: 66-72.
- Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(33): 539-48.
- Kotloff KL, Platts-Mills JA, Nasrin D, Roose A, Blackwelder WC, Levine MM. Global burden of diarrheal diseases among children in developing countries: Incidence, etiology, and insights from new molecular diagnostic techniques. *Vaccine.* 2017; 35(49): 6783-89.
- Kuhnert P, Boerlin P, Frey J. Target genes for virulence assessment of *Escherichia coli* isolates from water, food and the environment. *FEMS Microbiology Reviews* 24 (2000) 107-117.
- Kuhm AE, Suter D, Felleisen R, Rau J. Identification of *Yersinia enterocolitica* at the species and subspecies levels by fourier transform infrared spectroscopy. *Applied And Environmental Microbiology.* 2009; 75(18): 5809-5813.
- Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal infections. *J Pediatr Inf* 2014; 8: 71-81.
- Kuzucu Ç, Acar N, Akan Ö, Karakoç EA. İntestinal ve ekstraintestinal örneklerde *Aeromonas*'ın izolasyon sıklığı. *Flora* 2000; 5(1):74-78.
- Lee G, Pan W, Penataro Yori P, Paredes Olortegui M, Tilley D, Gregory M, Oberhelman R, Burga R, Chavez B, Kosek M. Symptomatic and asymptomatic *Campylobacter* infections associated with reduced growth in Peruvian children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: 2036.
- Lima IF, Havt A, Lima AA. Update on molecular epidemiology of *Shigella* infection. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2015: 31(1): 30-37.
- Lippi D, Gotuzzo E. The greatest steps towards the discovery of *Vibrio cholerae*. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 191-195.
- Liu B, Knirel YA, Feng L, Perepelov AV, Senchenkova SN, Reeves PR, Wang L. Structural diversity in *Salmonella* O antigens and its genetic basis. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; (38) : 56-89.
- Lupindu AM. Epidemiology of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 in Africa. *Southern African Journal of Infectious Diseases* 2018; 33(1):24-30.
- McNicol LA, De SP, Kaper JB, West PA, Colwell RR. Numerical taxonomy of *Vibrio cholerae* and related species isolated from areas that are endemic and nonendemic for cholera. *J Clin Microbiol.* 1983;17(6):1102-1113.
- McQuiston JR, Parrenas R, Ortiz-Rivera M, Gheesling L, Brenner F, Fields PI. Sequencing and comparative analysis of flagellin genes *fliC*, *fljB*, and *flpA* from *Salmonella*. *J Clin Microbiol.* 2004;42(5):1923-1932. doi:10.1128/jcm.42.5.1923-1932.2004
- McQuiston JR, Waters RJ, Dinsmore BA, Mikoleit ML, Fields PI. Molecular determination of H antigens of *Salmonella* by use of a microsphere-based liquid array. *J Clin Microbiol.* 2011;49(2):565-573. doi:10.1128/JCM.01323-10
- Mead PS, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7. *The Lancet.* 1998; 352(9135): 1207-12.
- Mohawk KL, O'Brien AD. Mouse models of *Escherichia coli* O157:H7 infection and shiga toxin injection. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:258185. doi:10.1155/2011/258185
- Nguyen T V, Van P L, Huy CL, Gia KN, Weintraub A. Etiology and epidemiology of diarrhea in children in Hanoi, Vietnam. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(4): 298-308.
- Niyogi SK. Shigellosis. *The Journal of Microbiology.* 2005; 43(2) : 133-143.

- Nwabor OF, Dickson ID, Ajibo QC. Epidemiology of *Salmonella* and *Salmonellosis*. *International Letters of Natural Sciences*. 2015; 47: 54-73.
- Ochoa T.J, Cleary TG. Epidemiology and spectrum of disease of *Escherichia coli* O157. *Current opinion in infectious diseases*. 2003; 16 (3) : 259-63.
- Oh JH, Park MK. Recent trends in *Salmonella* outbreaks and emerging technology for biocontrol of *Salmonella* using phages in foods: A Review. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2017; 27(12) : 2075–88.
- Özen.,N, Kaleli., İ, Şengül., M, Akşit., F. Akut gastroenteritli olgularda *Campylobacter* sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bült*. 1999; 33: 89-98.
- Özkan F, Günhan C. Gastroenteritlerin *Yersinia enterocolitica* yönünden incelenmesi. *Mikrobiyol Bült*.1994; 28:16-20.
- Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut gastroenterit ve tedavisi. *Klinik Pediatri*, 2004;3(1):12-18.
- Padhye NV, Doyle MP. *Escherichia coli* O157:H7: epidemiology, pathogenesis, and methods for detection in food. *Journal of Food Protection*. 1992; 55(7): 555-565.
- Park CH, Vandell NM, Hixon DL. Rapid immunoassay for detection of *Escherichia coli* O157 directly from stool specimens. *Journal Of Clinical Microbiology*. 1996; 34: 988- 990.
- Parker JL, Shaw JG. *Aeromonas* spp. clinical microbiology and disease. *Journal of Infection*. 2011; 62: 109-118.
- Payant V, Popoff MY. The Vi antigen of *Salmonella typhi*. *Bull. Inst. Pasteur*. 1996; 94: 237-250.
- Penner JL. The genus *Campylobacter*: a decade of progress. *Clin Microbiol Rev*. 1988;1(2):157–172. doi:10.1128/cmr.1.2.157
- Prabhurajeshwar C, Kelmani C R. Shigellosis: Its prevention and management issues. *Con Dai & Vet Sci*. 2018; 1(5). CDVS. MS.ID.000121
- Radu S, Abdul Mutalib S, Rusul G, et al. Detection of *Escherichia coli* O157:H7 in the beef marketed in Malaysia. *Appl Environ Microbiol*. 1998; 64(3):1153-6.
- Rahal EA, Kazzi N, Nassar FJ, Matar GM. *Escherichia coli* O157:H7 clinical aspects and novel treatment approaches. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:138. Published 2012 Nov 15. doi:10.3389/fcimb.2012.00138
- Ray SM, Ahuja SD, Blake PA, ve ark. Population-based surveillance for *Yersinia enterocolitica* infections in FoodNet sites, 1996–1999: higher risk of disease in infants and minority populations, *Clin Infect Dis*. 2004; 38 (3): 181-9.
- Riaz MM, Patel MJ, Khan MS, Anwar MA, Tariq M, Hilal H, Awan S, Razi S. Clinical characteristics and predictors of positive stool culture in adult patients with acute gastroenteritis. *J Pak Med Assoc*. 2012; 62(1).
- Rosner BM, Stark K, Werber D. Epidemiology of reported *Yersinia enterocolitica* infections in Germany, 2001-2008. *BMC Public Health*. 2010; 10:337.
- Sağun E, Ergün Ö. Gıdalarda *Yersinia enterocolitica* ve önemi. *Y.Y.Ü . Vet. fak. Derg*. 1996; 7(1-2): 117-120.
- Sambe-Ba B, Espié E, Faye ME, Timbiné LG, Sembene M, Gassama-Sow A. Community-acquired diarrhea among children and adults in urban settings in Senegal: clinical, epidemiological and microbiological aspects. *BMC Infect Dis*. 2013;13:580. Published 2013 Dec 9. doi:10.1186/1471-2334-13-580
- Sanchez-Vargas FM, Abu-El-Haija MA, Go´mez-Duarte OG. *Salmonella* infections: An update on epidemiology, management, and prevention. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2011; 9: 263-277.
- Schroeder GN, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp. controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):134-56.
- Sezgin E, Kök F. Investigating of the presence of *Escherichia coli* O157:H7 in minced beef and hamburger meatballs which consumed in Aydın region. *MJEN* 2015; 3 (1): 58-69.

- Sheppard SK, Maiden MC. The evolution of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* ;7(8):a018119. Published . doi:10.1101/cshperspect.a018119
- Skirrow MB. John McFadyean and the centenary of the first isolation of *Campylobacter* species. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 1213–1217.
- Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope *Campylobacter jejuni*. *Letters in Applied Microbiology.* 2005; 41: 297–302.
- Strachan NJC, Rotariu O, Smith-Palmer A, Cowden J, Sheppard SK, et al. Identifying the seasonal origins of human campylobacteriosis. *Epidemiol Infect.* 2013;141(6):1267–1275. doi:10.1017/S0950268812002063.
- Şahan Ö. Tavuklarda salmonella infeksiyonları. *Mektup Ankara Derg.* 2014;12(3):3-4.
- Tantillo GM, Fontanarosa M, Di Pinto A, Musti M. Updated perspectives on emerging vibrios associated with human infections. *Letters in Applied Microbiology* 2004;39:117–126.
- Taş E, Ardiç N. Akut gastroenteritli olgularda termofilik *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7 ve rotavirus sıklığı. *Klimik Dergisi* 2004; 17(3): 186-190.
- Temelli S. Gıda zehirlenmesine neden olan *E.coli* O157:H7 ve önemi. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.* 2002; 21: 133-138.
- Tez M, Baylan O, Özyurt M, Doğanç L. *Vibrio cholerae* O1 ve O139 serogrubuna ait aglütinan antiserumların hazırlanması, standardizasyonu ve pratik sahada kullanımı. *Flora* 2000;5(2):127-134.
- Thapar N, Sanderson LR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet.* 2004 ; 363(9409): 641-53.
- Thompson CC, Chimetto L, Edwards RA, Swings J, Stackebrandt E, Thompson FL. Microbial genomic taxonomy. *BMC Genomics.* 2013; 14: 913. doi:10.1186/1471-2164-14-913
- Thompson, C; (2016) The epidemiology of paediatric diarrhoeal disease and *Shigella* infections in Ho Chi Minh City, Vietnam. PhD thesis, London School of Hygiene & Tropical Medicine. DOI: <https://doi.org/10.17037/PUBS.02572614>
- Tomas JM. The main *Aeromonas* pathogenic factors. *ISRN Microbiology.* 2012; Article ID 256261, 22 pages. doi:10.5402/2012/256261
- Tonbak F, Atasever M, Çalıcıoğlu M. Kanatlı etlerinde *Salmonella* riski. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2017; 12(1): 90-98.
- Torres AG. Current aspects of *Shigella* pathogenesis. *Rev Latinoam Microbiol* 2004; 46 (3-4): 89-97.
- Tural Kara T, Özdemir H, Kurt F, Güriz H, Çiftçi E, Aysev AD, Suskan EZ, İnce E. Akut çocukluk çağı gastroenteritlerindeki *Salmonella-Shigella* sıklığı ve antibiyotik direnç durumları. *J Pediatr Inf.* 2015; 9:102-7.
- Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. Pelikan Kitapevi, 2016, 7. Baskı, Ankara.
- Ünlü Ö, Çiçek C, Filcan A, Şakru N, Tuğrul HM. Bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda gastroenterit etkenlerinin dağılımı: On üç aylık veriler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2013;43(4):149-154.
- Vazgeçer B, Temiz A. *Salmonella* izolasyonu ve tanımlanması. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Derg.* 2005;3(4):1-27.
- Véron M, Chatelain R. Taxonomic study of the genus *Campylobacter* Sebald and Véron and designation of the neotype strain for the type species, *Campylobacter fetus* (Smith and Taylor) Sebald and Véron. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1973;23:122–34.
- Wesley IV, Bhaduri S, Bush E. Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in market weight hogs in the United States. *J Food Prot.* 2008;71(6):1162-8.



- Vital Brazil JM, Alves RM, Rivera ING, Rodrigues DP, Karaolis DKR, Campos LC. Prevalence of virulence-associated genes in clinical and environmental *Vibrio cholerae* strains isolated in Brazil between 1991 and 1999. *FEMS Microbiol. Lett.* 2002; 215:15-21.
- Yang J, Nie H, Chen L, Zhang X, Yang F et al. Revisiting the molecular evolutionary history of *Shigella* spp. *J Mol Evol* 2007;64:71–79.
- Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaođlu AÖ. Akut gastroenteritli olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırılması. *Ankem Derg.* 2009;23(2):59-65.
- Yeniiz E, Öncül O, Çavuşlu Ş. İshalli hastaların dışkılarında *Escherichia coli* O157:H7 varlığının araştırılması. *Türkiye Klinikleri 1398 J Med Sci.* 2009;29(6).
- Yu J, Jing H, Lai S, Xu W, Li M, Wu J, Liu W, Yuan Z, Chen Y, Zhao S, Wang X, Zhao Z, Ran L, Wu S, Klena JD, Feng L, Li F, Ye X, Qiu Y, Wang X, Yu H, Li Z, Yang W. Etiology of diarrhea among children under the age five in China: Results from a five-year surveillance. *Journal of Infection.* 2015; 71:19-27.
- Yücel N, Erdoğan S. Virulence properties and characterization of *Aeromonads* isolated from foods of animal origin and environmental sources. *J Food Prot.* 2010 May;73(5):855-60.
- Zarakolu P, Akbaş E, Levent B, Gözalan A. İshalli çocuk hastalardan izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı. *Flora* 1999;4(3):190-194.
- Zhu XH, Tian L, Cheng ZJ, Liu WY, Li S, Yu WT, Zhang WQ, Xiang X, Sun ZY. Viral and bacterial etiology of acute diarrhea among children under 5 years of age in Wuhan, China. *Chin Med J* 2016;129:1939-44.
7. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* 1. Geneva: WHO; 2005. 64p.
- <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF74C083BF80024D2A>. (10 Mayıs 2018).

## **8. EKLER ve ÖZGEÇMİŞ**

### **EKLER**

EK A: Etik Kurul Onayı

### **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı :** Muhammet Şükrü Ağralı

**Doğum Tarih ve Yeri :** 25. 11. 1984 KONYA

**Medeni Durumu :** Evli

**Adres :** Gaziosmanpaşa mah. Küçükkumköprü cad. Akkale siteleri 12/2  
Karatay/KONYA

**Telefon :** 5062206810

**E-Mail :** sukru\_agrali@hotmail.com

**Mezun olduğu Okul :** Selçuk Üniversitesi Fen-edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

**Görev Yeri :** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kan Merkezi

**Yabancı Dil (ler) :** İngilizce

EK A: Etik Kurul Onayı

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

**Toplantı Sayısı:44**

**Toplantı Tarihi: 03.02.2017**

**Karar Sayısı:2017/788:**Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Metin DOĞAN' ın "İshal yakınmasıyla çocuk kliniğine başvuran hastalarda bakteriyel gastroenterit etkenlerin araştırılması" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 13.01.2017 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Muhammet Şükrü AĞRALI' nın yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Metin DOĞAN' ın sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Metin DOĞAN

Yardımcı Araştırmacı: Muhammet Şükrü AĞRALI

**ASLI GİBİDİR**  
**03.02.2017**

**Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZÜGLÜ**  
**İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**

