



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DIŞKI ÖRNEKLERİNDE
GASTROENTERİT ETKENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. VESİLE YAZICI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Berna GÜLTEKİN

AYDIN-2008

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DIŞKI ÖRNEKLERİNDE
GASTROENTERİT ETKENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. VESİLE YAZICI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Berna GÜLTEKİN

AYDIN-2008

Bu çalışma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından TPF-06002 sayı ile desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Mikrobiyoloji alanında yetişmemde katkıda bulunan, uzmanlık eğitimim boyunca sundukları bilimsel, verimli ve destekleyici ortam için başta Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. Neriman AYDIN'a, tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan, tez çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, değerli danışman hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Berna GÜLTEKİN'e, çalışma sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan, eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mete EYİĞÖR, Yrd. Doç. Dr. Sevin KIRDAR, Yrd. Doç. Dr. Bülent BOZDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Murat TELLİ, Prof. Dr. Sema ERTUĞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca en zor günlerimde ilgi, sevgi ve yardımını benden esirgemeyen, verdiği emekler ve kazandırdığı bilimsel katkıları için değerli hocam Doç. Dr. Hatice ERTABAKLAR'a teşekkür ederim.

Ayrıca yetişmemde emeği geçen Uzm. Dr. Cavide SARI'ya, tez çalışmalarım süresince benden her konuda ilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalıştığım isimlerini saymadığım Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nın tüm çalışanlarına, özellikle değerli arkadaşım Dr. Gonca EVCİL'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Bu zor çalışmanın her aşamasında maddi ve manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Vesile YAZICI

Aydın, 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TABLO DİZİNİ	II
KISALTMALAR	III
BÖLÜM I	
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Gastroenteritler	3
<i>Campylobacter</i> Türleri	4
<i>Tarihçe</i>	4
<i>Sınıflandırma</i>	5
<i>Morfolojik ve biyokimyasal özelliği</i>	6
<i>Virülans ve patojenite özelliği</i>	7
<i>Fiziksel ve kimyasal etkenlere duyarlılığı</i>	8
<i>Bağışıklık</i>	9
<i>Klinik bulgular</i>	9
<i>Laboratuvar tanısı</i>	10
<i>Epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri</i>	15
<i>Serolojik tanı</i>	15
<i>Antibiyotik duyarlılığı</i>	16
<i>Epidemiyoloji</i>	16
<i>Aeromonas</i> Türleri	17
<i>Yersinia enterocolitica</i>	19
Enterohemorajik <i>Echerichia coli</i>	20
Rotavirüsler	22
Enterik Adenovirüsler	23
BÖLÜM II	
GEREÇ VE YÖNTEM	25
Besiyerleri ve Ayıraçlar	25
Olguların seçimi	27
Çalışma grubu	27
Kontrol grubu	28
Örneklerin Alınması, Laboratuvara Ulaştırılması	28
Makroskobik İnceleme	28
Direkt Mikroskobik İnceleme	28
Kültürlerin Değerlendirilmesi	28
<i>Campylobacter</i> Kökenlerini Tanımlamada Kullanılan Yöntemler	29
Antibiyotik Duyarlılık Testleri	32
İstatistiksel Analiz	33

BÖLÜM III	
BULGULAR	34
Çalışma Grubu	34
Kontrol Grubu	34
Etkenler	35
BÖLÜM IV	
TARTIŞMA	43
SONUÇ	55
ÖZET	56
İNGİLİZCE ÖZET	58
KAYNAKLAR	60
Ek-1	76

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I. <i>Campylobacter</i> 'leri benzer cinslerden ayıran özellikler	5
Tablo II. <i>Campylobacter jejuni</i> izolasyonu için selektif besiyerlerinde kullanılan antibiyotikler ve inhibitör etkileri	12
Tablo III. <i>Campylobacter</i> türlerinin fenotipik özellikleri	14
Tablo IV. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan oligonükleotid primerleri	32
Tablo V. Olgu grubunun yaş dağılımı	34
Tablo VI. Kontrol grubunun yaş dağılımı	35
Tablo VII. Semptomlu olgularda saptanan etkenlerin aylara göre dağılımı	36
Tablo VIII. <i>Campylobacter</i> izole edilen olguların yaş ve cinsiyet dağılımı	37
Tablo IX. <i>Campylobacter</i> saptanan olgularda görülen belirti ve bulgular	37
Tablo X. <i>Campylobacter jejuni</i> izole edilen olguların özellikleri	38
Tablo XI. Rotavirüs saptanan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	40
Tablo XII. Rotavirüs saptanan olguların özellikleri	41
Tablo XIII. Adenovirüs antijeni saptanan olguların özellikleri	42
Tablo XIV. <i>Salmonella</i> spp. izole edilen olgularının özellikleri	42
Tablo XV. Çeşitli çalışmalarda dışkı örneklerinden izole edilen etkenler	46
Resim I.	39
Resim II.	39

KISALTMALAR

ATCC	:	American Type Culture Collection (ABD Kùltür Koleksiyonu)
Bç	:	Baz çifti
Campy-BAP	:	<i>Campylobacter</i> blood agar plate
CCDA	:	Charcoal cefaperazon deoxycholate agar
CIN	:	Cefculodin-irgasan-novobiosin agar
CLSI	:	Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	:	Deoksiribonùkleik asit
dNTP	:	Deoksiribonùkleotid trifosfat
EAEC	:	Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
EHEC	:	Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	:	Enteroinvazif <i>Escherichia coli</i>
ELISA	:	Enzyme linked immunosorbent assay
EMB	:	Eosine metilen blue
EPEC	:	Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
ETEC	:	Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
H ₂ S	:	Hidrojen sùlfür
Kob	:	Koloni oluşturan birim
IgA	:	İmmunoglobulin A
IgG	:	İmmunoglobulin G
IgM	:	İmmunoglobulin M
KIA	:	Kligler iron agar
LPS	:	Lipopolisakkarit
NaCl	:	Sodyum klorür
PZR	:	Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
RNA	:	Ribonùkleik asit
rRNA	:	Ribozomal ribonùkleik asit
SOD	:	Sùperoksit dismutaz
Subs	:	Subspecies (Alt tür)
TCBS	:	Ttiyosùlfat-sitrat-safra tuzu-sukroz

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroenterit; tüm dünyada oldukça sık görülen, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gastroenteritler özellikle çocukluk çağında görülmekle beraber tüm yaş gruplarını etkilemekte ve ölüm nedeni olarak bazı ülkelerde kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde gastroenterite bağlı mortalite oldukça yüksek oranlarda görülebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde mortalite sınırlandırılmış olmakla birlikte, gastroenteritlerin ekonomik ve sosyal açıdan getirdiği yük oldukça fazladır (1-4).

Gastroenteritler ince bağırsağın distal kısmı ile kolonu tutan *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, patojenik *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica* gibi özgül etkenler yanında, diğer bakteriler, virüsler, protozoonlar, helmintler ve mantarların oluşturduğu, ayrıca nekrotizan enterokoliti de içine alan bir grup hastalıktır. Hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, sulu veya kanlı mukuslu ishal, kilo kaybı, emilim bozukluğu gibi belirtiler görülebilmektedir (1,5,6).

Gastroenterit etkenlerinin çok sayıda olmasına rağmen günümüz koşullarında rutin laboratuvar testleri ile etken mikroorganizmaların hepsi belirlenememekte, bu durum ampirik antibiyotik kullanımında artışa yol açmaktadır (7,8). *Campylobacter* türleri, insanda gastroenteritlerin ve bunun yanında sistemik infeksiyonların önemli nedenlerindedir. Gelişmiş ülkelerin bazı bölgelerinde yapılan çalışmalarda gastroenteritlerde en sık etkenin *Campylobacter* türleri olduğu bildirilmiştir (1,9). *Campylobacter* infeksiyonlarının Guillain-Barre sendromu ve akut motor aksonal nöropati gibi nörolojik bozuklukların gelişmesiyle de ilişkili olduğu bilinmektedir (10).

Campylobacter, *Vibrio*, *Aeromonas* türleri ve enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) gibi bakteriler için ülkemizde sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Aydın'da bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanamamıştır. Bu çalışmada hastanemize başvuran olgularda akut gastroenterit nedeni olan başlıca bakteriyel ve viral etkenlerin (*Campylobacter*, *Aeromonas*, *Yersinia*, EHEC, *Vibrio cholerae*, *Shigella*, *Salmonella*,

rotavirüs ve adenovirüs) sıklığının, yaş ve aylara göre dağılımının, antibiyotiklere direnç durumunun saptanması, laboratuvarımızda daha önce rutinde araştırılmayan etkenlerin araştırılması, *Campylobacter* türlerinin identifikasyonunun moleküler yöntemler ile doğrulanması, bölgemizdeki gastroenteritli hastalara yaklaşımda yol gösterecek verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Gastroenteritler

Gastroenteritler; “proksimal ince bağırsakların non-inflamatuvar infeksiyonlarından, kolonun inflamatuvar infeksiyonlarına kadar, çeşitli faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan ishal veya bulantı-kusma semptomlarının oluşturduğu bir sendrom” olarak tanımlanmaktadır (11). Bu klinik tablo ishal süresine göre, akut ishal (15 günden kısa süren ishal) ve kronik ishal (15 günden uzun süren ishal) olarak ikiye ayrılabilir. Akut ishaller genellikle infeksiyöz nedenler ile oluşurken; kronik ishaller infeksiyonlar dışındaki nedenler ile de gelişebilmektedir (12). İnfeksiyöz olmayan gastroenteritler, gıdalara ya da laksatif ilaçların uygunsuz kullanılmasına bağlı olabileceği gibi bazı metabolik hastalıklara bağlı olarak da (Örnek; hipertiroidi, diyabetes mellitus vb.) görülebilmektedir (13).

Gastroenteritlerde *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, patojenik *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica* gibi sık karşılaşılan etkenlerin yanında, diğer bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar da etken olabilir (1, 5). Özellikle alt yapı ve kanalizasyon sistemlerinin yetersiz kaldığı bölgelerde, dışkı-ağız yolu ile bulaşan etkenlerin kolay yayılımına bağlı olarak infeksiyöz gastroenteritlere sık rastlanmaktadır (14). Enterik patojenlerle karşılaşmada kişilerin yaşadığı ev tipi, popülasyonun yoğunluğu, sanitasyon ve ulaşılabilen su kaynakları önem taşır (15).

Akut gastroenteritlerde klinik tablodan bağırsak içindeki mikroorganizmalar ya da bunların toksinleri sorumludur. Klinik bulgular bulantı, kusma, karın ağrısı ve ateş olup bakteriyemi ya da bağırsak dışı tutulumlar da eşlik edebilmektedir. Hastalarda klinik tablo, günde bir-iki kez sulu dışkılama ve kusma gibi hafif semptomlar ile hastaneye yatışı gerektiren ağır dehidratasyon hatta mortaliteye yol açabilecek şekilde farklılık gösterebilmektedir (11). Gastroenteritli hastalarda malnütrisyon, immün yetmezlik, özellikle çocuklar için anne sütü ile yeterince beslenememe, kötü hijyen koşulları, ebeveyn eğitiminin

yetersiz olması ve iki yaşın altında olma gibi risk faktörleri bulunduğu mortalite ve morbidite artmaktadır (16,17).

Kemoterapi alan, eşlik eden hastalığı olan (HIV pozitifliği, siroz, diabetes mellitus, lenfoproliferatif hastalık, orak hücre anemisi vb) kişilerde, yeni doğanlarda, organ transplantasyonu gerçekleştirilenlerde, eklem veya kalp kapakçığı protezi olan kişilerde gastroenterit kliniği ağır seyretmektedir. Hastalığın sistemik hale gelmesi ve komplikasyon gelişme riski yüksek olan bu kişilerde etkenin belirlenmesi uygun antibiyotikle tedavisi gerekmektedir (18, 19).

***Campylobacter* Türleri**

Tarihçe

Crusshel ve ark. (20) ile Snelling ve ark. (21)'nin bildirdiğine göre Escherich 1886'da diyare nedeni ile ölen 17 infantın 16'sının bağırsağında *Campylobacter* benzeri mikroorganizmaları tanımlamış ve '*Vibrion*' olarak isimlendirmiş, ancak bu bakterileri kültürde üretmeyi başaramamıştır.

Bakteri ilk kez 1909 yılında Macfadyean ve Stockman isimli iki İngiliz veteriner hekim tarafından, infekte spontan abortuslarda sığır fetusu ve plasentalarından izole edilmiş ve *Vibrio fetus* olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra benzer mikroorganizmaların koyunlarda da spontan abortus etkeni olduğu saptanmıştır. Sonraki 30 yılda bu mikroorganizmalar, diyareli buzağı, domuz, diyareli ve hepatitli kümes hayvanlarından izole edilmiştir (1,22,23). Jones ve Coworks 1931'de sığırlarda kış dizanterisine neden olduğunu göstermişler ve jejunuma yerleştiği için *V. jejuni* olarak isimlendirmişlerdir (6). İnsanlarda ilk kez 1947 yılında, abortus görülen bir kadının kan kültüründen izole edilmiştir. Elizabeth King tarafından 1957'de diyareli hastaların kan kültürlerinden izole edilen kökenler *Vibrio*'lardan ayrılmış ve *Vibrio* türleri ile ilişkili bakteri '*Related Vibrios*' olarak isimlendirilmiştir (22).

Ketley (24)'in bildirdiğine göre Sebald ve Veron tarafından 1963 yılında *Vibrio* türlerinden ayrımı sağlamak üzere, *Campylobacter* (Yunanca; *Campylo*: eğri, bükük, kavisli; *bacter*: çomak) olarak isimlendirilmiştir.

Trachoo (23)'nun bildirdiğine göre Dekeyser ve ark. tarafından *Campylobacter* cinsi ilk defa 1972 yılında, akut enteritli hastaların dışkı örneklerinden filtrasyon tekniği ile basitrasin, polimiksin B sülfat, novobiyosin ve aktidion içeren kanlı tiyoglikolat agar besiyerinde izole edilmiştir.

Sınıflandırma

Campylobacter cinsi *Campylobacteriaceae* ailesinin üyesidir. Bu aile içinde *Campylobacter* türleri dışında *Bacteroides ureolyticus* ve *Arcobacter* türleri de yer almaktadır (20).

Vandamme ve ark. DNA-rRNA hibridizasyon, 16S ribozomal RNA (rRNA) dizi analizi ve immünotipleme gibi çeşitli moleküler teknikleri kullanarak *Campylobacter* türlerinin ve ilişkili mikroorganizmaların, önceden tanımlanan beş rRNA üst ailesinin hiçbirine dahil olmadığını ve rRNA süper aile VI olarak isimlendirilen filogenetik gruba ait olduklarını belirtmişlerdir. Ribozomal ribonükleik asit süper aile VI grubu, *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter*, *Wolinella* ve *Flexispira* olmak üzere beş cins içermektedir (Tablo I) (6,25).

Veron ve Chatlain 1973 yılında yeni bir tür olan *Campylobacter*'i, klasik *Vibrio* türlerinden ayıran biyokimyasal özellikleri tanımlamışlardır. Bu tanımlama çerçevesinde daha sonra bazı değişikliklerle, Smibert tarafından, sırasıyla *C. jejuni*, *C. coli* ve fırsatçı bir mikroorganizma olan *C. fetus* subs. *fetus* olmak üzere üç tür belirlenmiştir (22).

Tablo I. *Campylobacter* 'leri benzer cinslerden ayıran özellikler (6)

Cins	Nitrat redüksiyonu	% 0,5 glisinde üreme	Üreaz	15°C' de üreme	30°C' de üreme	42°C' de üreme	Bakteri şekli	Kirpik kılıfı
<i>Arcobacter</i>	+ ¹	? ²	d ³	+	+	- ⁴	Kıvrık ve spiral çomak	Yok
<i>Campylobacter</i>	+	d	-	-	+	d	Kıvrık ve spiral çomak	Yok
<i>Wolinella</i>	+	-	-	-	-	z ⁵	Spiral	Yok
<i>Helicobacter</i>	d	+	d	-	d	d	Kıvrık ve spiral çomak	Var
<i>Flexispira</i>	-	+	+	-	-	+	Düz fusiform çomak	Var

(+)¹: % 90'dan fazla köken pozitif, (?)²: incelenmemiş, (d)³: % 11-89 köken pozitif, (-)⁴: % 90'dan fazla köken negatif, (z)⁵: zayıf reaksiyon

Thompson ve ark. tarafından *Campylobacter* türleri ve yakın cinsler 16S rRNA dizi analizi ile gruplandırılmıştır. Buna göre Grup I sadece *Campylobacter* türlerini içermektedir. Subgrup IA'da termofilik enteropatojenik türler; *C. jejuni*, *C. coli*, *C. laridis* ve *C. upsaliensis* bulunur. Bu dört türü birleştiren ortak özellikler 42°C'de üreyebilmeleri ve insanlarda enterit etkeni olmalarıdır. Subgrup IB'de *C. fetus*, *C. hyointestinalis*, *C. sputorum*, *C. mucosalis* ve *C. consisus* yer almaktadır. Bu grupta insanlarda nadiren infeksiyon etkeni

olan kommensal türler veya hayvan patojenleri bulunmaktadır. *Arcobacter* cinsi rRNA Grup II'de yer alır. Bu türler *A. nitrofigilis* (önceden *C. nitrofigilis*) ve *A. cryaerophilus* (önceden *C. cryaerophilus*), *A. butzlerii* ve *A. skirrowii* olup, bu mikroorganizmalar 37°C'den daha düşük sıcaklıklarda iyi üremektedir. Ribozomal ribonükleik asit Grup III'de *Helicobacter*, *Wolinella*, '*Flexispira*' ve isimlendirilemeyen türler, *Campylobacter*-benzeri mikroorganizma (*Campylobacter*-like organism: CLO-3), bulunmaktadır (6,26).

Morfolojik ve biyokimyasal özelliği

Campylobacter türleri 0,2-0,5 µm genişliğinde 0,5-5 µm uzunluğunda kıvrık, spiral veya "S harfi" şeklinde, sporsuz, gram negatif çomaklardır. Eski kültürlerden yapılan boyamalarda küçük, koka benzer veya uzun, ipliksi şekillerde görülebilirler (23,24,27). *Campylobacter* türlerinin çoğunun, bir ucunda veya her iki ucunda bulunan tek polar flajeli sayesinde tirbüşon gibi burğu tarzında kıvrılan, sıçrayıcı hareketleri tipiktir. Bu karakteristik hareket bağırsaktaki kolonizasyonda önemli rol oynamakta, mukus gibi visköz bir ortamda bile bakterinin hareketli kalmasını sağlamaktadır (20, 21,24). *Campylobacter* türlerinin içerdiği guanin + sitozin oranı *Vibrio* türleri ile kıyaslandığında daha düşük olup, % 28-38 arasında değişmektedir (28).

Termofilik enteropatojenik *Campylobacter*'lerin ön tanımlaması pozitif oksidaz reaksiyonları ve karakteristik hareketleri değerlendirilerek yapılabilir. Tür ve biyotiplerin belirlenmesinde katalaz, üreaz, hidrojen sülfür (H₂S) üretimi, hippurat, indoksil asetat ve DNA hidrolizi, sefalotine ve nalidiksik aside duyarlılık testleri yapılır. *Campylobacter* cinsi içinde katalaz negatif ve pozitif türler bulunmaktadır. Katalaz negatif türler (*C. sputorum*) klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında nadiren izole edilmektedir (22).

Virülans ve patojenite özelliği

Campylobacter infeksiyonlarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Çeşitli hayvan (maymun, sansar, fare ve tavşan) çalışmaları ile *Campylobacter* kökenlerinin virülansına katkıda bulunan faktörlerin; bakterinin mukus içinde hareketi, hücrelere yapışma yeteneği, enterotoksin ve sitotoksin oluşturması, hücrelere invazyonu, fagositoz sonrası hücre içinde canlı kalma yeteneği ve demir bağlama özelliği olduğu gösterilmiştir (24).

Campylobacter infeksiyonlarında hastalığın ortaya çıkışında, ince bağırsağa geçen mikroorganizma miktarı ve konağın mikroorganizmaya karşı geliştirdiği özgül immün yanıt önemli rol oynamaktadır. İnkübasyon periyodu alınan bakteri dozu ile ters orantılı olarak bir-yedi gün arasında değişir. İnfeksiyonların çoğu, mikroorganizma ile bulaştıktan sonra ortalama iki-dört gün içinde gelişmektedir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, infeksiyonun oluşabilmesi için en az 500 bakterinin alınması gerektiği, ancak 10^4 bakterinin altında klinik bulguların daha az görüldüğü belirlenmiştir. Süt, yağ asitleri ve su gibi gastrik asit engelini aşmayı kolaylaştıran gıdalar nispeten düşük miktarlarda da infeksiyon gelişimini kolaylaştırabilirler. *Campylobacter jejuni*'nin insan safrasında üreyebilme özelliği infeksiyonun erken döneminde mikroorganizmanın ince bağırsağın üst kısmında kolonizasyonuna yardım etmektedir (1,29).

Campylobacter'lerin dış membranı endotoksin aktiviteli lipopolisakkarit (LPS) içerir. Lipopolisakkarit O somatik yapısına göre antijenik farklılıklar gösterir. Lipopolisakkaritin diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi serum direncinden, fagositoza karşı dirençten ve hücre toksisitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. *Campylobacter jejuni* O antijenlerinin çoğu siyalik-asit içeren yapılara sahiptir. Bunların insan gangliozidlerine benzer yapıda olması ve Guillain-Barre sendromu gelişmiş hastalardan izole edilmiş kökenlerin varlığı, bakterinin bu hastalığın patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir (1,24,29).

Diyareli hastalardan izole edilen *Campylobacter* türlerinde *V. cholerae* toksini ve *E. coli*'nin labil toksinine bağışık yanıt olarak benzeyen enterotoksin (sitotoksin) saptanmıştır (30). Ek olarak sitoletal distansiyon oluşturan toksinin invazyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir (31-33). *Campylobacter* türlerinin invazyonunda, invazyon ilişkili marker (*iam*) geninin rol oynadığı gösterilmiştir (33).

Campylobacter kökenlerinde oksidatif strese karşı korunma, bakterinin sahip olduğu süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, alkil hidroperoksit redüktaz, glutatyon sentetaz ve glutatyon redüktaz enzimleri ile kısmen sağlanabilir. Bir metalloenzim olan SOD, ökaryotik ve prokaryotik birçok mikroorganizmada bulunmaktadır. Süperoksit dismutaz oluşturamayan kökenlerin besinler üzerinde canlı kalma şansının azaldığı, hayvanlarda daha zor kolonize olduğu ve in vitro memeli hücrelerine invazyon yeteneğinin sokak kökenine ('wild-type') oranla daha sınırlı kaldığı gösterilmiştir (34, 35).

Campylobacter infeksiyonlarında bakteriyemi gelişebilir. Bakteriyemilerin büyük çoğunluğunda etken *C. fetus* subsp. *fetus*'tur. Oral alım ve bağırsakta kolonizasyondan sonra *C. fetus* akut diyareli hastalık olsun veya olmasın bakteriyemi oluşturabilir. Daha yaygın bir patojen olan *C. jejuni*'nin bakteriyemi oluşturması çok nadirdir. Aradaki bu fark *C. jejuni*'nin insan serumunda bulunan bakterisidal aktiviteye *C. fetus*'dan daha duyarlı olması ile açıklanmaktadır (1,36).

Fiziksel ve kimyasal etkenlere duyarlılığı

Campylobacter türleri en iyi sıcakkanlı konakçıların vücut sıcaklığında ürer. *Campylobacter jejuni*; domuzlar, köpekler, kediler, insan dışı primatlar, kemirgenler, sığırlar, koyunlar ve diğer geviş getiren hayvanların enterik flora bakterilerinden biri olarak izole edilmiştir. En iyi üreme sıcaklığı kümes hayvanlarının vücut sıcaklığı olan 42°C'dir. *Campylobacter jejuni* evcil kümes hayvanlarında kommensal olarak bulunur (37, 38).

Campylobacter'ler primatlarda enterik patojen olarak görülmektedir, ancak patogenezdaki rolleri iyi tanımlanmamıştır. *Campylobacter jejuni*, birçok kaynağa bağlı infeksiyon oluşturabilir. Su, *C. jejuni* infeksiyonlarının gelişmesinde sık karşılaşılan bir kaynaktır. Yeni Zelanda'da 42 olguda gözlenen *C. jejuni* infeksiyonunun, kontamine su içilmesi ile oluştuğu gösterilmiştir (23).

Campylobacter jejuni su, dışkı, idrar ve sütte 4°C'de saklandığında haftalarca, 25°C'de ise birkaç gün veya daha az süre canlılığını koruyabilmektedir. *Campylobacter* düşük pH'a duyarlıdır ve 2,3'den daha düşük pH'da beş dakikadan daha uzun süre canlılığını sürdüremez. Nötral veya alkali pH'da, özellikle safrada, 37°C'de üç ay canlılığını korur (22, 28). *Campylobacter*'ler, doğrudan güneş ışınlarına, kuruluğa ve dondurucu soğuğa dayanıksızdır. Yüksek sıcaklığa kısmen daha uzun süre dayanabilirler ve 60°C'de beş dakikada ölürlür. Pastörizasyon ile inaktive olurlar. Suların dezenfeksiyonu için kullanılan yoğunluktaki klor ve türevleri *Campylobacter*'lere karşı etkilidir (38).

Bağışıklık

Campylobacter türleri ile infekte hastaların serumunda spesifik IgG, IgM, IgA ve bağırsak salgılarında IgA oluşmaktadır. İmmunoglobulin G ve IgM üç ay veya daha fazla süre yüksek olarak saptanırken, IgA bir ay veya daha erken sürede normal seviyesine düşmektedir. *Campylobacter* infeksiyonlarından sonra bir yıl süreyle IgG antikorlarının saptanabildiği

belirtilmiştir (39). Gelişmekte olan ülkelerde, tekrarlayan *C. jejuni* infeksiyonlarına maruziyeti gösteren spesifik serum IgA düzeyleri yaş ile artış göstermektedir (1). Bununla beraber *C. coli*, *C. rectus*, *E. coli*, *S. flexneri*, *S. sonnei* ve *Neisseria meningitidis* infeksiyonlarına bağlı olarak çapraz reaksiyonlar görülebilmektedir (40).

İstisnalara rağmen *C. jejuni* ile infekte kişilerin çoğu alta yatan herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerdir ve bu kişilerde gelişmiş olan *C. jejuni* infeksiyonu hızla iyileşmektedir. Buna karşılık *C. fetus* türleri, sıklıkla kronik alkolizm, karaciğer hastalığı, yaşlılık, diyabet ve malignite gibi bağışıklık sistemini zayıflatan durumlarda infeksiyon oluşturur. *Campylobacter fetus*, sağlıklı kişilerde diyareli hastalık veya bağışık yetmezlikli hastalarda fırsatçı infeksiyonlar oluşturabilir (1,41).

Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* türleri ile infekte hastalarda mikroorganizmanın dışkı ile atılımının ortalama iki veya üç hafta sürdüğü, gelişmekte olan ülkelerde ise popülasyondaki bağışıklığa bağlı olarak atılım süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (22).

Klinik

Campylobacter türleri en sık akut enterit, bunun dışında ülseratif kolit veya crohn hastalığına benzer akut kolit, bakteriyemi, menenjit, endokardit, septik artrit, septik abortus, nadir olarak kolesistit, pankreatit ve sistite neden olmaktadır. Bağışıklık yetmezliği olan bazı olgularda bakteriyemi ile birlikte erizipele benzer deri lezyonları veya osteomyelit görülebilmektedir (1,9,41,42).

Gastrointestinal hastalıklar: *Campylobacter* kökenlerine bağlı gelişmiş gastroenterit infeksiyonlarında görülen klinik bulgular gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Hastalığın kliniği, alınan bakterinin virülansına ve konağın immün yanıtına bağlı olarak değişir. Gelişmekte olan ülkelerde, küçük çocuklarda infeksiyon asemptomatik veya kliniğe hakim olan hafif seyirli diyare şeklinde görülebilir. Gelişmiş ülkelerde *C. jejuni* infeksiyonu genellikle kendi kendini sınırlar (20,24). Bakteri alındıktan sonra bir-beş gün içinde hastalık kramp şeklinde karın ağrısı ve bunu takiben diyare ile başlamaktadır. Hastaların % 30'unda bir-iki gün süren prodrom dönemi görülmekte, bu dönemde çocuklarda en sık febril konvülsiyonlara neden olabilen ateş, baş ağrısı ve halsizlik gibi bulgular dikkati çekmektedir. Diyare, az miktarda ya da bol, sulu dehidratasyona neden olabilecek şekilde görülebilir. Bazı olgularda günde sekiz veya daha fazla dışkılama

olabilmektedir. Dışkılar kanlı, mukuslu veya cerahatli olabilir (23, 24,41). Belirtiler bir-yedi gün veya daha fazla sürebilmekte, ateş 39-40°C'ye kadar çıkabilmektedir. Karın ağrısı diğer bakteriyel etkenlere göre daha şiddetli olup akut apandisit taklit edebilmektedir. *Campylobacter* enteriti % 10-20 olguda bir haftayı geçebilmekte, tedavi edilmeyen olgularda % 5-10 oranında relaps görülebilmektedir (1,41).

Bağırsak-dışı hastalıklar: Bağırsak-dışı hastalıklar özellikle bağışıklık yetmezlikli hastalarda gözlenmektedir (43). *Campylobacter jejuni*, insanlarda düşük ve erken doğum nedeni olabilmektedir. İnfeksiyon gebeliğin üçüncü trimestirinde meydana geldiğinde fetal ve neonatal ölüm oranı % 80'e kadar çıkabilir. Akut infeksiyonlardan sonra interstisyel nefrit, peritonit, miyokardit ve hemolitik üremik sendrom görülebilmekte, özellikle *human leukocyte antigens* (insan lökosit antijenleri) -B27'ye sahip olanlarda birkaç hafta sonra reaktif artrit ve diğer romatolojik bulgular ortaya çıkabilmektedir. *Campylobacter* infeksiyonlarını takiben % 20-50 olguda guillain-barre sendromu gelişebilmektedir. Özellikle LPS O tip 19 ile tanımlanan özgül bir *C. jejuni* klonunun, guillain-barre sendromu'nun patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir (1,20,44). *Miller-Fisher* sendromu; guillain-barre sendromu'nun bir varyantı olup oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir ve *C. jejuni* infeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (20).

Laboratuvar tanısı

Gastroenteritli olgularda *Campylobacter* türlerinin izolasyonu için dışkı ve rektal sürüntü örnekleri kullanılabilir (22). Dışkı örneği alındıktan sonra iki saat içinde karanlık alan veya faz-kontrast mikroskobu ile incelendiğinde *Campylobacter*'lerin tipik küçük, sıçrayıcı hareketlerinin görülmesi ön tanıda yararlıdır. Bu test özellikle hastalığın akut fazında değerlidir. Aynı şekilde, dışkı örneğinin Gram boyalı preparatında soluk pembe renkli, martı kanadı şeklinde bakterilerin görülmesi de hızlı tanı için önemlidir. Direkt mikroskopi ile ilişkili bu yöntemlerin duyarlılığının % 50-75 olduğu belirtilmektedir. *Campylobacter* enteritlerinde olguların % 75'inde direkt mikroskobide eritrosit ve lökosit görüldüğü belirtilmektedir (1).

Campylobacter türleri üremeleri için % 5-10 O₂, % 10 CO₂ ve % 85 nitrojene gereksinim göstermeleri nedeni ile mikroaerofil bakteriler arasında yer almaktadır (22,23,45). Bu mikroorganizmalar kapnofilik (yüksek CO₂ gerekliliği), ayrıca metabolizmaları açısından

nonfermentatif ve nonoksidatifirler (6,21,28). Tüm *Campylobacter* türleri 37°C'de üreyebilmesine rağmen *C. jejuni* ve *C. coli* en iyi 42°C'de ürer. Bu özellik mikroorganizmanın sıcakkanlı hayvanların ve kuşların bağırsaklarında yaşayabilme yeteneğinin göstergesidir. *Campylobacter jejuni* izolasyonu için birçok laboratuvar inkübasyon ısısını 42°C'de inkübasyonu kullanmaktadır. Bu sıcaklığın kullanılması, infeksiyonla ilişkili bazı türlerin üremesini engelleyebilmektedir (1,24,46,47).

Campylobacter türleri çoğunlukla dışkı florasında bulunan diğer bakterilerden daha yavaş ürer, bu nedenle selektif yöntemler kullanılmadıkça dışkı örneklerinden izole edilemez. Kullanılan en yaygın selektif besiyerleri antibiyotik ve kan içeren Skirrow, Butzler ve Campy-Bap (*Campylobacter* blood agar plate), *Campylobacter*-sefoperazon-vankomisin-amfoterisin, kansız kömür tozu bazlı selektif besiyeri ve selektif yarı katı hareket agar, sefoperazon ve amfoterisin içeren seçici, modifiye Charcoal cefoperazon deoxycholate agar, kömür tozlu sefoperazon deoksikolat agar (CCDA)'dır. Butzler ve Campy-Bap besiyerleri *C. jejuni* izolasyonu için uygun olmasına karşın sefalotin içermeleri nedeni ile *C. fetus* ve diğer *Campylobacter* türlerinin üremesini inhibe edebilir (1,48). Sefoperazon, *Campylobacter* türlerinin üremesine fırsat verirken normal bağırsak florasını inhibe eden en etkili antibiyotiktir. *Campylobacter* izolasyonu için kullanılan kan içeren ve içermeyen değişik besiyerlerinin ve filtrasyon tekniğinin duyarlılıklarının karşılaştırıldığı çalışmalarda en uygun besiyerinin modifiye-CCDA olduğu gösterilmiştir (46,47,49). Bunun yanında enterik florayı en az inhibe eden besiyerinin *Skirrow* besiyeri olduğu rapor edilmiştir (22,23,50,51). *Campylobacter jejuni* izolasyonu için selektif besiyerlerinde kullanılan antibiyotikler ve inhibitör etkileri Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II. *Campylobacter jejuni* izolasyonu için selektif besiyerlerinde kullanılan antibiyotikler ve inhibitör etkileri (23)

Antibiyotikler	Hedefleri
Vankomisin	Gram pozitif koklar
Polimiksin B	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.
Trimetoprim laktat	<i>Proteus</i> spp.
Sefalosporin	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Y. enterocolitica</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>
Amfoterisin	Mantarlar
Sikloheksimit	Mantarlar

Membran filtrasyon yöntemi ile dışkıdaki diğer bakterilerin elimine edilebildiği ve aynı zamanda antibiyotiğe duyarlı *Campylobacter*'lerin üremesinin kolaylaştığı bildirilmektedir (6,22,52).

Campylobacter kolonileri genellikle 24-48 saatte besiyerinde gözle görülür hale gelir. Atipik türlerin üremesi için 72-96 saat inkübasyon gerekebilir (1,6). Genç kültürlerde mikroorganizmalar tipik gram negatif kıvrık çomaklar şeklinde görülürken 48 saat inkübasyondan sonra özellikle oksijene maruz kalmış veya eski kültürlerde, spiral formdaki yapısal bütünlüğü kısmen kaybolarak kokkoid forma geçiş gözlenir. Bu durumun toksik oksijen türevlerine maruziyet sonrası gelişen dejeneratif bir süreç olduğu sanılmaktadır. Bu bakteriler canlı olmalarına rağmen kültürde üretilmeyen formlardır (1,23,24,53).

Çeşitli zenginleştirme besiyerleri geliştirilmiş olmasına rağmen hastaların dışkı örneklerinde genellikle 10^6 - 10^9 koloni oluşturan birim (kob)/gr yoğunluğunda *C. jejuni*'nin bulunması nedeni ile rutinde zenginleştirme besiyerlerinin kullanılmaları tavsiye edilmemektedir. Ancak zenginleştirici besiyerlerinin dışkı örneklerinin ekiminin gecikmesi veya uzun süre oda sıcaklığında bekletilmiş olması halinde kullanılabilceği bildirilmektedir. (1,6).

Sodyum ditiyonit ve histidinin besiyerine eklenmesi, atmosferik ortamda *C. jejuni*'nin üremesini mümkün hale getirmektedir (23). *Campylobacter jejuni* kan içermeyen besiyerinde de üreyebilmesine rağmen, ortamda kanın varlığı üremesini arttırmaktadır (54).

Campylobacter türleri ekildikleri selektif besiyerine bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte genellikle 24-48 saat sonra gri, düz, mukoid, düzensiz yayılan koloniler

oluşturur. Ortamdaki nem içeriği azaldıkça yuvarlak, konveks, parlak ve daha az yayılan koloni oluşturabilirler. Kanlı agarda hemoliz oluşturmazlar (6,22,53).

Campylobacter jejuni, *C. coli* ve *C. lari*'de katalaz ve oksidaz testleri pozitifdir. Selektif agarlarda 42°C inkübasyonda üreyen, karakteristik mikroskobik görünüşe (eğri, S şekilli) sahip, oksidaz pozitif koloniler *Campylobacter* spp. olarak değerlendirilir (6,53). *Campylobacter* türlerinin tanımlanması için çeşitli fenotipik testler kullanılmaktadır. Optimal üreme sıcaklıklarının belirlenmesi (25, 37 ve 42°C), katalaz varlığı, hippurat hidrolizi, indoksil asetat hidrolizi, nitrat redüksiyonu, H₂S üretimi ve disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi rutinde tür tanımlanmasında kullanılan testlerdir (Tablo III) (48).

Campylobacter coli biyokimyasal olarak hippurat aktivitesi hariç *C. jejuni*'ye benzemektedir (6,53). Sodyum hippuratın hidrolizi ile benzoik asit ve glisin oluşumu *C. jejuni*'yi diğer *Campylobacter* türlerinden ve aynı zamanda *C. jejuni* subsp. *doylei*'den ayıran önemli testlerdir. Hızlı hippurat hidroliz testi için; yoğun inokulum gerektiren disk yöntemlerinin yanısıra, tüp yöntemi de kullanılabilir. Sodyum hippuratın hidrolizi ile oluşan benzoik asidin gaz-likit kromatografisi ile aranması hippurat hidrolizi testinden daha duyarlıdır. Ayrıca PZR ile *hipO* (hippurikaz) geninin saptanması fenotipik olarak hippurat negatif *C. jejuni* kökenlerinin tanımlanmasına yardımcı olabilir (48)

Tablo III. *Campylobacter* türlerinin fenotipik özellikleri (48)

Organizma	Katalaz	Nitrat Red. ¹	Nitrit Red.	H ₂ ihtiyacı	H ₂ S (TSI) ²	Hippurat hidrolizi	İndoksil Asetat hidrolizi	Üreme				Duyarlılık	
								25°C	42°C	% 3,5 NaCl'li ortamda	% 1 Glisinli ortamda	Nalidiksik asit	Sefalotin
<i>C.jejuni</i> sups. <i>Jejuni</i>	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	S ³	R ⁴	
<i>C.jejuni</i> sups. <i>doylei</i>	D ⁵	-	-	-	-	D	+	-	-	+	S	S	
<i>C.coli</i>	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	S	R	
<i>C.fetus</i> sups. <i>Fetus</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	D	S	
<i>C.fetus</i> sups. <i>veneralis</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	R	S	
<i>C.laridis</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	R	R	
<i>C.upsaliensis</i>	Z ⁶	+	-	-	-	-	+	-	-	D	S	S	
<i>C.hyointestinalis</i>	+	+	-	D	+	-	-	+	-	+	R	S	
<i>C.sputorum</i> biovar <i>sputorum</i>	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	S	S	
<i>C.sputorum</i> biovar <i>bulbus</i>	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	R	S	
<i>C.sputorum</i> biovar <i>fecalis</i>	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	R	S	
<i>C.helveticus</i>	-	+	-	-	-	-	+	+	D	D	S	S	
<i>C.mucosalis</i>	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	R	S	
<i>C.consensus</i>	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	R	R	
<i>C.curvus</i>	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	S	? ⁷	
<i>C.rectus</i>	-	+	+	+	+	-	+	Z	-	+	S	?	
<i>C.showae</i>	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	R	S	
<i>A.nitrofigilis</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	S	S	
<i>A.butzleri</i>	Z	+	-	-	-	-	+	D	D	+	S	R	
<i>A.skirrowii</i>	+	+	?	-	-	-	+	D	D	D	S	S	

Red.¹: redüksiyonu, TSI²: Triple sığar iron agar, S³: Duyarlı, R⁴: Dirençli, D⁵: Değişken tepkime, Z⁶: Zayıf tepkime, ?⁷: incelenmemiş,

Campylobacter türlerini tanımlamak için geliştirilmiş ticari yöntemlerden ID Campy (Integrated Diagnostics Baltimore, Md.) ve Campyslides (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, Md) ticari kitleri *C. jejuni*'yi ve *C. coli*'yi tanımlayabilmekte ancak ikisi arasında ayırım yapamamaktadır (55,56). *Campylobacter* RNA'sını saptayan ticari prob yöntemi [Accuprobe (Gen-Probe Inc, San Diego, Calif.)] *C. jejuni* subsp. *jejuni*, *C. jejuni* subsp. *doylei*, *C. coli* ve *C. lari*'yi tanımlayabilen oldukça duyarlı bir yöntemdir. Dışkı örneğinden *Campylobacter* antijenlerini direkt olarak tanımlayabilen "enzyme linked immuno sorbent assay" (ELISA) testleri geliştirilmiştir (23, 53).

Epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri

Campylobacter jejuni ve *C. coli*'yi tiplendirmek için O-antijenleri (LPS) ve ısıya duyarlı antijenlerini saptamaya yönelik serotiplendirme yapılır (26).

Penner sistemi; pasif hemaglutinasyon ile eriyebilen ısıya dirençli somatik-O antijenlerini, Lior sistemi; lam aglutinasyonu ile ısıya duyarlı kirpik-H antijenlerini saptar. Lior sistemi hızlı ve kolay olması nedeni ile referans laboratuvarlarının dışında da kullanılabilir. Bu sistemlerin her biri ile 90'dan fazla serotip tanımlanmıştır. Her iki sistem insan ve insan dışı kaynaklı tüm *Campylobacter* kökenlerinin % 90'ını tanımlar. Bir sistemde tek bir serotipteki kökenler başka bir sistemde, birden fazla serotipe ait olabilir (26,57-60).

Genotipleri belirlemek için pulsed-field jel elektroforezi (60-63), ribotiplendirme ve PZR-*fla* tiplendirme (64,65) ve multi-lokus sekans analizi (66-68) yöntemleri kullanılabilir (53). Serotiplendirme yöntemlerinin zaman alıcı ve pahalı olması nedeni ile sadece epidemiyolojik çalışmalar için referans laboratuvarlarda kullanılır. Biyotiplendirme, bakteriyosin duyarlılığı ve moleküler temelli yöntemler (PZR, restriksiyon endonükleaz analizleri) epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan diğer yöntemlerdir (48).

Serolojik tanı

Serolojik yöntemler *Campylobacter* infeksiyonları ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olabilir, ancak *Campylobacter* enteritlerinde bu testlerin tanı değeri sınırlıdır. İnfeksiyona yanıt olarak serumdaki *Campylobacter* IgG, IgM ve IgA düzeyleri artar. Serum ve dışkıdaki IgA düzeyleri infeksiyonun ilk birkaç haftasında yükselir ve sonra hızla düşer. Antikor testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri oldukça farklıdır. Boswell ve ark.

(69)'nın yaptıkları çalışmada, *Campylobacter* infeksiyonlu hastalarda *Legionella* antikorlarından kaynaklanan yalancı pozitiflikler saptanabildiği gösterilmiştir (48,53,69).

Antibiyotik duyarlılığı

Campylobacter jejuni kökenlerinde antibiyotik direnç oranlarının arttığı bildirilmiş ve bu durum antibiyotiklerin aşırı kullanımına bağlanmıştır (70). *Campylobacter* türleri için antibiyotik duyarlılık testleri standardize edilmemekle beraber değişik yöntemler tavsiye edilmektedir. Bunlardan biri, % 5 at veya koyun kanlı Mueller Hinton agar ile agar dilüsyon yöntemidir. Çalışmalarda farklı difüzyon yöntemleri (disk, tablet ve E-test) kullanılmış ve bazı vakalarda sonuçlar E-test ile karşılaştırılmıştır. E-test yöntemi ile yapılan duyarlılık testinin, agar dilüsyon yöntemi ile karşılaştırıldığında klindamisin dışındaki antibiyotikler için oldukça uyumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (1,48,53).

Campylobacter jejuni ve *C. coli* kökenleri genellikle penisilinler, sefolosporinler, trimetoprim-sülfametoksazol, rifampisin ve vankomisine dirençli; eritromisin, florokinolon, tetrasiklin, aminoglikozid ve klindamisine duyarlıdır (48,53). *Campylobacter jejuni* gastroenteritlerinin tedavisinde önerilen ilk antibiyotik eritromisin, ikincisi ise siprofloksasindir (1).

Epidemiyoloji

Campylobacter infeksiyonu, tüm dünyada yaygın görülen bir zoonozdur (24,71-73). *Campylobacter coli* ve *C. hyointestinalis* genellikle domuzlardan, *C. lari* martılardan ve *C. upsaliensis* köpeklerden izole edilmektedir. Hayvanlar genellikle yaşamlarının erken evrelerinde infekte olmakta ve çoğunda yaşam boyu taşıyıcılık görülmektedir (1).

Özellikle kontamine su ve pastörize edilmemiş sütler, iyi pişmemiş et ve yumurtaların ağız yolu ile alınması ile *Campylobacter* türlerinin etken olduğu çok sayıda salgın ortaya çıkmıştır. Diğer infeksiyon kaynakları arasında çiğ midye, çiğ veya az pişmiş sığır eti yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki sporadik *Campylobacter* infeksiyonlarının çoğundan, az pişmiş kümes hayvanı etlerinin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (74-76). İnfekte hayvan dışkıları ve salgıları toprağı ve suyu kontamine edebilir (1). İnsandan insana (bebeklerden erişkinlere veya homoseksüel erkekler arasında) perinatal yolla ve kan transfüzyonu ile bulaş bildirilmiştir (77). Laboratuvar kaynaklı *Campylobacter* infeksiyonları görülebilmektedir (1).

Son yıllarda, *Campylobacter* izolasyonunda artış saptanması, tanı yöntemlerinin gelişmesine ve tavuk eti tüketiminin artışına bağlanmaktadır. Çiftçiler, veterinerler, mezbaha ve mandırada çalışanlar, kasaplar gibi hayvan ve hayvan ürünleri ile doğrudan temasta olanlarda infeksiyon riski yüksektir. Ancak bu kişilerin düzenli temas sonucu bağışık hale geldikleri görülmüştür (1). Çocuklarda *Campylobacter* infeksiyonlarının gelişmesinde önemli faktörlerden bir tanesi infekte hayvanlarla yakın temastır (37,38).

***Aeromonas* Türleri**

Trust'un bildirdiğine göre *Aeromonas hydrophila* ilk olarak Miles ve Halnan tarafından 1937 yılında insan dışkı örneğinden üretilirken, ciddi seyirli gastroenterit vakalarından ise ilk olarak 1961 yılında izole edilmiştir (78).

Aeromonas türleri önceden *Vibrionaceae* ailesi içinde yer almakta iken son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmaları ile *Aeromonadaceae* ailesi içine alınmıştır. *Aeromonas* cinsi bakteriler DNA hibridizasyon çalışmaları ile gruplara ayrılmıştır. Bunlar içinde klinik olarak önemli olan türler; *A. hydrophila*, *A. caviae* ve *A. veronii* biyotip *sobria*'dır (79-82).

Aeromonas türleri 1,1-4,4 x 0,4-1 µm boyutlarında, oksidaz ve katalaz pozitif, sporsuz, kapsülsüz, aerop ve fakültatif anaerop, kıvrık ya da düz, karbonhidratları fermente eden, amonyum tuzlarını azot kaynağı olarak kullanan, gram negatif çomaklardır. Nitratları nitritlere indirgerler. Bazen koko-basil ya da uzun filamanlar oluşturan çomak şeklinde görülebilirler. Mikroskop altında tek tek, ikili veya kısa zincirler şeklinde görülürler. Hareketsiz olan *A. salmonicida* hariç, *Aeromonas* türleri genellikle tek bir kutupsal kirpik ile aktif olarak hareket etmektedirler (82-84).

İnsanda hastalık oluşturan mezofilik kökenler 0-42°C'de, psikrofilik türler 22-28°C'de, standart besiyerlerinde kolaylıkla ürerler (85). Üreme ortamının % 2-3 oranında sodyum klorür (NaCl) içermesi üremelerini kolaylaştırırken, ortamda % 6'nın üzerinde NaCl varlığında üremeleri baskılanmaktadır (84). *Aeromonas* türleri, kanlı agar, MacConkey agar, sefsulodin-irgasan-novobiyosin (CIN) agar, alkalin peptonlu su, deoksikolat agar gibi besiyerlerinde ürerken, tiyosülfat-sitrat-safra tuzu-sukroz (TCBS) besiyerinde üremez. Koloniler besiyerinde genellikle 24 saatte gözle görülür boyuta ulaşır (81,82).

Aeromonas türleri hücre duvarındaki lipopolisakarit; somatik O (LPS) antijenlerine göre serogruplara ayrılmaktadır. *Aeromonas* türlerinin serogrup ve serotiplerinin

belirlenmesi epidemiyolojik çalışmalarda değerlidir. Bugün *Aeromonas* cinsi içinde tanımlanan 90'ın üzerinde serogrup vardır (82-84) *Aeromonas* türlerini subtiplendirmede bakteriyofaj tiplendirme, ribotiplendirme ve protein elektroforezinden yararlanılmaktadır. Antikor yanıtını göstermek için tüp aglütinasyonunun yanında immüno blotting ve ELISA teknikleri kullanılmaktadır (85).

Hareketli, mezofil gruba ait kökenler insan için potansiyel patojendir. Patojen kökenler insan hastalıklarında rol oynayan çeşitli toksinler ve hemolizinler oluştururlar. Gastroenterit yapan kökenlerden iki farklı toksin elde edilmiştir. Bunlardan biri *E. coli*'nin ısıya duyarlı toksinine ve *V. cholerae*'nin enterotoksinine benzemekte, diğer toksin *S. dysenteriae*'nin sitotoksinine benzemektedir. Alfa ve beta olmak üzere iki hemolizin deney hayvanlarına öldürücü ve çeşitli hücrelere sitotoksik etkilidir (83).

Aeromonas türlerinin gastrointestinal sistem infeksiyonlarının yanı sıra selülit, yara yeri infeksiyonu, septisemi, üriner sistem infeksiyonu, hepatobilyer ve göz infeksiyonu gibi bağırsak-dışı infeksiyonlara da sebep oldukları bilinmektedir (80,85).

Çeşitli çalışmalarda diyare etkeni olarak gösterilmesine rağmen sağlıklı kişilerin dışkılarından izole edildiği bildirilmiştir (80,85). Semptomatik kişilerde asemptomatik kişilere göre daha yüksek oranda saptanması, *Aeromonas* türlerinin saptandığı semptomatik olguların çoğunda diğer enterik patojenlerin yokluğu, *Aeromonas* enterotoksinlerinin tanımlanması, *Aeromonas*'a etkili antibiyotiklerin kullanılması ile klinik olarak iyileşmenin görülmesi ve diyareli hastalarda uygun immün yanıtın varlığının saptanması şeklindeki bulgular gastroenterit etkeni olduğunu desteklemektedir (81).

Sulu ishal, karın ağrısı, bazen ateş, bulantı ve kusma ile seyreden gastroenteritler çoğunlukla kendiliğinden iyileşmekle beraber, klinik tablo çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış kişilerde ağır seyretmektedir. *Shigella* türlerinin oluşturduğu dizanteriye benzer dışkıda kan ve mukusun gözlendiği klinik tablolara rastlanabilmektedir. Ayrıca *Aeromonas* türleri insanlarda nozokomiyal infeksiyonlar yapabilirler (77,79,86).

Aeromonas kökenleri çoğunlukla, penisilin, ampisilin, karbenisilin ve tikarsiline dirençli iken, azlosilin, piperasilin, aminoglikozid, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, kinolonlar, ikinci ve üçüncü kuşak sefolosporinlere duyarlıdır. *Aeromonas*'ların beta laktamaz üretmelerinden dolayı tedavide beta-laktam içeren antibiyotikler tercih edilmemektedir (84,86).

Aeromonas türleri doğada yaygın olarak bulunmakta olup, özellikle bahar ve yaz aylarında kontamine su ve gıdaların alınmasıyla dünyanın her yerinde, her yaş grubunda gastroenteritlere neden olmaktadır. Klorlanmış sular da dahil olmak üzere tüm su ortamlarında bulunabilirler. Deniz, göl gibi sulu ortamlarla temasın artması infeksiyonların gelişme riskini arttırmaktadır. Ayrıca *Aeromonas* türleri yiyecek maddelerinden (yeşil sebzeler, süt, dondurma, et ve deniz ürünleri) ve topraktan izole edilebilirler (87,88).

Yersinia enterocolitica

Yersinia enterocolitica, Bottone'nin bildirdiğine göre ilk olarak 1934 yılında Mc Iver ve Pike (89) tarafından izole edilmiştir. *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi, sporsuz, fakültatif anaerob, hemoliz oluşturmeyen, pleomorfik gram negatif çomaktır. Geniş bir sıcaklık aralığında (4-37°C) ürer. Bakteri 25°C'deki kültürlerinde peritrik kirpikleri ile hareketli, 37°C'de ürediğinde ise hareketsizdir. Üreaz enzimi oluşturur, laktozu fermente etmez. H₂S gaz üretmez. *Yersinia enterocolitica*'nın altıdan fazla biyotipi ve 60'dan fazla serotipi tanımlanmıştır. Hastalardan izole edilen kökenler çoğunlukla O:3, O:5, O:8 serotipleri ile 2, 3 ve 4 biyotiplerine aittir (89-92).

Hastalık oluşabilmesi için 10⁹ ve daha fazla mikroorganizmanın ağız yolu ile alınması gerekmektedir. Etken alındıktan iki-onbir gün sonra terminal ileumda lenf dokusunda çoğalarak, diffüz hiperemi, nötrofil infiltrasyonu ve ülserasyona yol açar. Bu durum hiperplazi sonucu lenf bezlerinde büyüme, ileum mukozasında inflamasyon ve kalınlaşma ile terminal ileit veya mezenter lenfadenit tablosuna neden olur (92).

Hastalık yapan kökenler, serum komplemanına dirençli olup, HeLa, Hep-2 ve Henle intestinal epiteliyal hücrelerine penetre olabilirler. Sitotoksik ve letal etkisi farelerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. *Yersinia enterocolitica* kökenlerinin çoğu, *E. coli*'nin ısıya dirençli enterotoksinine benzer nitelikte enterotoksin oluşturur. *Yersinia enterocolitica* bu enterotoksini 22°C'de üretebilirken, 37°C'de üretememektedir, bunun yanında ishal patogenezi ile ilişkisi henüz ispatlanamamıştır. Bakteride diğer gram negatif bakterilere benzer özellikle LPS yapısında endotoksin bulunmaktadır (91,93).

Klinik tablo, yaşa, cinsiyete, mikroorganizmanın direncine ve bakterilerin virülansına bağlı olarak kendini sınırlayan basit bir gastroenteritten, ölümcül seyredilen sistemik infeksiyona kadar geniş bir spektrumu içermektedir. En sık oluşturduğu enterokolit tablosunda karın ağrısı, ateş ve diyare görülebilir. Karın ağrısı akut apandisit taklit edebilir.

Diğer gastroenteritlerden en önemli farkı diyarenin uzun sürmesidir. Sağlıklı kişilerde bile ishalin en az iki hafta devam ettiği bildirilmektedir. Dışkıda lökosit, kan veya mukus bulunabilir. Aynı zamanda mezenterik lenfadenit, terminal ileit, eksudatif farenjit, reaktif artrit gibi bağırsak-dışı hastalıklar ve immün sistemi baskılanmış kişilerde bakteriyemiye neden olabilir (92-94).

Yersinia enterocolitica infeksiyonlarında dışkı, irin, BOS, kan gibi örneklerden *Yersinia* türleri izole edilebilir. Dışkıdaki diğer bakterileri inhibe etmek için seçici besiyerlerinin (MacConkey, CIN veya *Yersinia* agar) kullanılması gerekebilir. Dışkı gibi doğal florası olan örneklerden izole etmek için soğukta zenginleştirme yöntemi uygulanarak bakteri sayısı arttırılabilir. *Yersinia* infeksiyonlarının tanısında aglütinasyon testleri, ELISA, indirekt immüno floresan, PZR, floresan *in situ* hibridizasyon yöntemleri de kullanılmaktadır (89,91,93).

Yersinia enterocolitica'nın neden olduğu gastroenteritler çoğunlukla kendi kendine sınırlandığı için antibiyotik tedavisinin uygulanması tartışmalıdır. *In vitro* şartlarda genellikle aminoglikozid, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin, piperasilin, siprofloksasilin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıdır. Beta laktamaz üretmesi nedeni ile sıklıkla penisilin, ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere dirençlidir (91,92).

Yersinia enterocolitica infeksiyonları her iki cinsiyette ve her yaşta görülebilmekle birlikte çocuklarda (özellikle bir-dört yaş), yetişkinlere oranla daha sıktır (95). *Yersinia enterocolitica*, doğal kaynağı, kemiriciler, domuz, koyun, sığır, at, tavşan, kedi ve köpek olabilen bir zoonotiktir. İnfeksiyon bakterinin taşıyıcılar veya çevreden bulaşmış kontamine gıda ve suyun ağız yolu ile alınması veya kan transfüzyonu aracılığı ile bulaşır. Bakterinin +4°C'de üreyebilme özelliğinin bulunması, buzdolabında saklanan infekte etlerin bulaşmada kaynak olmasına yol açar (91,94). Besin kaynaklı salgınların daha çok soğuk kış aylarında ve ılıman iklime sahip ülkelerde görülmesi, mikroorganizmanın optimal olarak 22-29°C'de üreyebilme yeteneğine bağlanmıştır (92,94).

Enterohemorajik *Escherichia coli*

Değişik epidemiyolojik çalışmalarda Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Shiga toksin oluşturan *E. coli* veya Enterohemorajik *E. coli* (EHEC), Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) ve Enteroagregativ *E. coli* (EAEC) olmak üzere beş *E.*

coli grubu, gastroenterit ile yakın ilişkili bulunmuştur (96). Genellikle aderan *E. coli* altıncı gruba dahil edilir (97).

İlk defa 1982 yılında insanlarda enterik patojen olarak tanımlanan *E. coli* O157:H7, Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük bir salgında izole edilmiştir (98,99). Salgınlar genellikle iyi pişmemiş hamburger, diğer et ürünleri ve pastörize edilmemiş süt tüketimi ile ilişkili bulunmuştur (100,101). Enterohemorajik *E. coli* kökenleri son yıllarda önemli bir gastroenterit etkeni olarak dikkat çekmektedir. Bu gruptaki *E. coli* kökenlerinin şimdiye kadar en çok izole edileni ve en iyi bilineni O157 serogrubunda olan (O157:H7, O157:H-) kökenlerdir. Son yıllara kadar idiyopatik olarak adlandırılan hemolitik üremik sendromun başlıca sorumlusunun başta *E. coli* O157:H7 olmak üzere EHEC kökenlerinin olduğu anlaşılmıştır (96,102).

Enterohemorajik *E. coli* kökenleri lizojen bir bakteriyofaj tarafından kodlanan, vero hücrelerine toksik etki gösteren, protein sentezini inhibe eden, *S. dysenteriae* tip-1'in oluşturduğu shiga toksiniyle yapı, etki ve genetik olarak çok benzer olması, bunlara "shiga benzeri toksin" denmesine neden olmuştur (96,99,102).

Enterohemorajik *E. coli* karın ağrısı ve ateşin eşlik etmediği ya da düşük düzeyde olduğu, hafif sulu ishalden ağır seyirli kanlı ishale kadar değişebilen tablolara neden olabilmektedir (99,102). Hemorajik kolitin en çarpıcı özelliği hemolitik üremik sendrom gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir komplikasyona yol açabilmesidir. Hemolitik üremik sendrom, özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda bazen de erişkinlerde ortaya çıkan bir komplikasyon olup, geri dönüşümsüz böbrek hasarına bağlı böbrek yetmezliği, trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile karakterizedir (96,99,103,104).

Escherichia coli, normalde insanlarda dışkı florasında bulunmaktadır. Bu nedenle EHEC O157:H7 hariç kültür ile ayırt edilemeyen patojenik *E. coli* gruplarının kültürden izolasyonu güçtür (97,99). Verotoksin üreten O157:H7 serotipinin saptanmasında bu kökenin sorbitolü geç fermente etmesi ya da hiç fermente etmemesinden faydalanarak ayırtıcı bir besiyeri (sorbitollü Mac Conkey agar) kullanılmaktadır. Bu besiyerinde üreyen ve sorbitole etki etmeyen *E. coli* kökenleri spesifik antiserumlarla tanımlanabilmektedir (105).

Antibiyotik tedavisinin, EHEC infeksiyonlarındaki yeri tartışmalıdır. Antibiyotik kullanımı ile toksin üretiminin artması ve buna bağlı olarak HÜS oluşumunun kolaylaştığı şeklinde iddialar bulunmaktadır (99).

Rotavirüsler

Rotavirüs, reovirüs ailesi içinde yer alan en önemli etkindir. Anderson ve Parashar'ın bildirdiğine göre Bishop ve ark. tarafından 1973 yılında Avustralya'da akut ishali olan çocuklarda duodenum biyopsilerinin elektron mikroskopik incelemesinde keşfedilmiştir (106,107). Elektron mikroskopik incelemelerde tekerlek şeklinde olması nedeni ile 1978'de "Uluslararası Virüsleri Adlandırma Komitesi" tarafından rotavirüs ismi verilmiştir (108-110). Rotavirüsler ikozahedral yapıda olup, zarfsız, çift sarmallı, 65-70 nm büyüklüğünde RNA virüsüdür (106,110,111).

Rotavirüslerde kapsid iç ve dış olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. İç kapsid proteini VP6 major antijenik determinan olup A'dan G'ye yedi gruba gruplandırmada önemi vardır. Dış kapsid proteinlerinden VP4 ile P serotipler, VP7 proteini ile G serotiplerine ayrılırlar. Grupları belirleyen diğer bir faktör, genom segmentlerinin elektroforezdeki göçüdür. Genomun segmentli olması nedeni ile antijenik değişimler ortaya çıkar. A, B ve C grupları insan ve hayvanları infekte ederken; D-G grupları sadece hayvanları infekte eder. İnsanda en çok A grubu (Alt grup 2) infeksiyonları görülse de coğrafi farklılıkların olabileceği belirtilmektedir. Çocuklarda rotavirüs infeksiyonlarının çoğuna grup A rotavirüs sebep olur. Grup B rotavirüsler erişkinleri de infekte ederek su orjinli epidemilere neden olurlar. Grup C rotavirüsler ise hem bebeklerde hem erişkinlerde asemptomatik gastroenterite neden olmaktadır (107-109,112).

Rotavirüs son derece bulaşıcı bir etkindir. Başlıca dışkı-ağız yolu ile bulaş gerçekleşir ve yiyecek orjinli salgınlar yaparlar. Ayrıca kontamine eşyalar ile direkt temas ve muhtemelen solunum yolu ile de bulaş olabilmektedir. İnkübasyon süresi ortalama iki-dört gündür. Hastalar belirtilerin başlangıcından bir gün önce ve sekiz-on gün sonraya kadar infeksiyonun yayılmasına aracılık etmektedir. Virüsler tarafından oluşturulan lezyonlar villüslerde atrofiye, kriptlerde hiperplaziye yol açar. Bu şekilde sıvı kaybı ve emilim bozukluğu gerçekleşir (108-110). Rotavirüsler hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları ve küçük çocuklarda (altı ay-dört yaş arası) görülen diyarelerin en sık nedenidir. Rotavirüs insidansının en yüksek olduğu grup 6-24 aylık çocuklardır. En yüksek duyarlılık devresi anneden geçen antikorların kaybolduğu beş-altıncı aydan sonraki dönemdir. Hastaneye yatırılan akut gastroenteritlerin yaklaşık % 50-60'ından rotavirüslerin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Ayrıca nozokomiyal infeksiyonlar da oluşturabilmektedir. Rotavirüs

infeksiyonları dört yaşından sonra ve erişkin yaşta da görülmekle birlikte, bu grupta daha hafif seyretmektedir (108, 109,112).

Ilıman bölgelerde rotavirüs epidemileri özellikle soğuk aylarda görülürken endemik ve sporadik rotavirüs olguları ile her dönemde karşılaşılır. Kalabalık ortam ve sanitasyon yetersizliği bulaşma riskini artırır. Kışın evlerde yapılan nemlendirme nedeni ile viriyonun aerosolizasyonu kolaylaşır ve virüs kolayca yayılır. Çocuk olguların çoğunda kusma ve ardından ishal gelişir. Dışkıda nadir de olsa kan ve mukus saptanabilir (110,112).

Rotavirüs infeksiyonlarının tanısında temel ilke, hastalığın erken döneminde dışkıda virüsün, hasta kanında da özgül antikorların saptanması ve daha sonra serokonversiyonun görülmesidir. İnfeksiyonların mikrobiyolojik tanısında elektron mikroskopla görüntüleme, hücre kültüründe üretim, immünolojik yöntemlerle saptama ve nükleik asit amplifikasyon teknikleri kullanılmaktadır (108,109).

İki yeni rotavirüs aşısı [monovalan human rotavirüs aşısı (Rotarix, GlaxoSmithKline) ve beş değerli insan-sığır reassortant rotavirüs aşısı (RotaTeq, Merck) ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmış ve birçok ülkede 2004-2006 yıllarında lisans alarak kullanıma girmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde kullanılan tüm rotavirüs aşları World Health Organisation; Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edilmekle birlikte, bu konuda yapılacak daha geniş seroepidemiolojik çalışmalara, aşı etkinlik ve yan etki çalışmalarına gereksinim vardır (112,113).

Enterik Adenovirüsler

Adenovirüsler 70-90 nm çapında, lineer çift sarmallı, düz bir DNA genomuna sahip zarfsız virüslerdir. Kapsidi ikozahedraldir (114). Adenovirüsler insanlarda ilk olarak 1950 yılında askerlerde gelişen epidemik ateşli solunum sistemi hastalığı etkeni olarak izole edilirken, enterik adenovirüsler ilk olarak 1975'de insan dışkı örneklerinden izole edilmiştir (108,115). Adenovirüslerin 49 serotipi vardır ve bunlar değişik özelliklerine göre A'dan, F'ye kadar altı grup içerisinde toplanmıştır. Alt grup F içindeki serotip 40 ve 41 bazen diğer gruplara ait 1, 2, 3, 5, 6, 7, 12, 31 gibi serotipler süt çocukluğu döneminde gastroenterite yol açmaktadır. Serotip 41'in diğerlerinden daha yaygın olduğu bildirilmektedir (108).

Enterik adenovirüsler, dışkı-ağız yolu ile bulaşmaktadır. Dışkı ile atılması, diyareden iki gün önce başlamakta ve diyarenin durmasından beş gün sonraya kadar toplam 10-14 gün sürmektedir. Virüsler tarafından oluşturulan lezyonlar villüslerde atrofiye,

kriptlerde hiperplaziye yol açar. Bu şekilde sıvı kaybı ve emilim bozukluğu gerçekleşir. İnfeksiyon sırasında nötralizan antikorlar aynı serotiple reinfeksiyona karşı uzun süreli koruma sağlar (108,109).

Klinik tablo rotavirüsün etken olduğu gastroenterite benzemekle beraber daha az ciddi ve daha uzun sürelidir. Enterik adenovirüs infeksiyonlarında bazen öksürük ve burun akıntısı gibi solunum yolu belirtileri de gözlenebilmektedir (110,116). Kuluçka dönemi sekiz-on gün olup hastalık tipik olarak beş ile on iki gün sürer, diyare genellikle suludur. Adenovirüs enteritinde bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı görülebilir. Dışkıda mukus bulunabilir (108).

Adenovirüs 40 ve 41 spesifik antikorların kullanıldığı veya adenovirüs grup spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA ve lateks aglütinasyon antijen saptanması için en uygun yöntemlerdir. Bu testler oldukça ucuz, basit ve hızlı olup elektron mikroskopi ile kıyaslandığında % 98 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Elektron mikroskobik inceleme ile enterik ve diğer serotipler ayırt edilemez. Adenovirüslerin kültürü yapılabilir, fakat enterik serotiplerin üretilmesi zordur. Dışkıdan izole edilen viral DNA'yı tespit için kullanılan moleküler teknikler antijen tespiti için kullanılan testlere göre daha az duyarlıdır. Bu amaçla DNA problemleri ve PZR kullanılabilir (108,109).

Değişik çalışmalarda adenovirüsler çocuklarda gelişen gastroenterit olgularında rotavirüslerden sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan etken olarak bildirilmiştir (115-117). Enterik adenovirüs infeksiyonunun en sık iki yaşın altındaki çocuklarda gözlemlendiği belirtilmiştir. Rotavirüs infeksiyonlarındaki gibi mevsim ilişkisi yoktur; yılın her ayında hastalık yapmakla beraber, sonbaharda pik yapmaktadır. Nozokomiyal ishalleri neden olabilmektedir (108).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Ocak 2007-15 Şubat 2008 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Besiyerleri ve Ayıraçlar

- 1- ***Cary-Blair taşıma besiyeri (Difco, 21152)***: Ticari olarak temin edilmiştir.
- 2- ***Campylobacter blood-free selective agar base (Modifiye CCDA) (Oxoid, CM0739)***: Toz halindeki besiyerinden 22,75 gr tartılarak 500 ml distile su içine eklenmiş ve 1,5 atm basınçta 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Sterilizasyonun ardından 50°C'ye kadar soğuması beklendikten sonra, bir flakon CCDA selektif supplement (Sefoperazon, Amfoterisin) (Oxoid, CN0035A) 2 ml distile suyla karıştırılıp besiyerine ilave edilmiştir. Besiyeri steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.
- 3- ***Aeromonas medium base (Oxoid, CM0833B)***: Toz halindeki besiyerinden 22,75 gr tartılarak 500 ml distile su içine eklenmiştir. Ocakta sıcaklığı kaynama noktasına gelinceye kadar ısıtılmıştır. Elli dereceye kadar soğuması beklendikten sonra, bir flakon *Aeromonas* selektif supplement (Oxoid, CN0035A) 2 ml distile suyla iyice eritilip besiyerine ilave edilmiştir. Besiyeri steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.
- 4- ***Yersinia selektif agar base (Difco, 1817)***: Toz halindeki besiyerinden 22,75 gr tartılarak 500 ml distile su içine eklenmiş ve 1,5 atm basınçta 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Elli dereceye kadar soğuması beklendikten sonra, bir flakon *Yersinia* antibiyotik supplement (Difco, 231961) 10 ml distile su ile karıştırılıp besiyerine ilave edilmiştir. Besiyeri steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.
- 5- ***Kanlı agar (Difco, 211037)***: Toz halindeki blood agar toz besiyerinden 37 gr, 1000 ml distile su ile karıştırılarak eritilmiştir. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyon işleminin

ardından besiyerinin sıcaklığı 47-50°C'ye düştüğünde 50 ml (% 5) steril defibrine kan eklenmiştir. Besiyeri steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.

6- Eosine metilen blue agar (EMB) (Merc, 211221): Hazır toz besiyerinden 36 gr 1000 ml distile su ile karıştırılarak eritilmiştir. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyon uygulanmıştır. Besiyeri steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.

7- MacConkey sorbitol agar (Difco, 279100): Hazır toz besiyerinden 50 gr 1000 ml distile su ile karıştırılmıştır. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyon uygulanmıştır. Besiyeri steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.

8- Hektoen-enterik agar (Oxoid, CM0419): Hazır toz besiyerinden 76 gr 1000 ml distile su ile karıştırılmıştır. Ocakta kaynama noktasına gelinceye kadar ısıtılmıştır. Sıcaklık 45-50°C'ye düştükten sonra besiyeri steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.

9- Selenit-F: Selenit buyyon (19 gr/lt) (Difco, 0275-17-9) besiyerine 4 gr sodyum biselenit (Oxoid, LP121A) eklenip sulandırılmış ve 16x100 mm'lik cam tüplere 8'er ml konulmuştur. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyon uygulanmıştır.

10- Thiosulfate citrate bile sukrose agar (Difco, 224301): Hazır toz besiyerinden 89 gr 1000 ml distile su ile karıştırılmıştır. Devamlı çalkalanarak ısıtılmış ve bir dakika kaynama noktasında beklenerek iyice çözünmesi sağlandıktan sonra, sıcaklık 45-50°C'ye düştükten sonra steril petrilere dökülerek kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.

11- % 5 Koyun kanlı Mueller-Hinton agar (Salubris): Hazır besiyeri olarak temin edilmiştir.

12- Kligler iron agar (KIA) (Himedia, M078): Hazır toz besiyerinden 57,5 gr 1000 ml distile su ile karıştırılmıştır. Cam tüplere 5'er ml dökülüp, otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyon uygulanmıştır.

13-Sitrat besiyeri (Merc, 1.02501): Hazır toz besiyeri 22,5 gr 1000 ml distile su ile karıştırılmıştır. Cam tüplere 5'er ml dökülüp otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyon uygulanmıştır.

14- Üre besiyeri (Lab M, LAB130): Üre agar toz besiyerinden 2,1 gr 95 ml distile su ile karıştırılmış ve otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilizasyon uygulanmıştır. Sıcaklık 47°C'ye düştükten sonra supplement (LabM-X130) 5 ml distile su ile karıştırılıp, çözündürülmüş üre ile karıştırılarak steril pamuklu cam tüplere beşer ml konarak yatık vaziyette soğutulmuştur.

15-Hareket besiyeri: Beef (0,3 gr), Tripton (0,1 gr), Agar (0,45 gr) ve NaCl (0,5 gr) 100 ml distile su ile karıştırılmıştır. 16x100 mm'lik tüplere üçer ml konarak otoklavlanmıştır.

16- **EHEC O157:H7 için antiserum (H-O antiserum) (Oxoid, DR0620M)**: Ticari olarak temin edilmiştir.

17- **Vibrio cholerae O1-O139 için antiserum 5'er ml (Difco, Ogawa 224311-Inaba 224301-poly 224321)**: Ticari olarak temin edilmiştir.

18- **Rotavirüs-adenovirüs antijen kiti**: VIKIA Rota-Adeno (BioMérieux) kiti dışkıda spesifik monoklonal antikorları saptayan, hızlı, kalitatif bir testtir. İmmünokromatografik yöntem ile üretici firmanın direktifleri doğrultusunda çalışılmıştır.

19- **Campylobacter için hızlı tanımlama testi**: *Campylobacter* türlerinin tanımlanmasında API Campy (BioMérieux) ticari kiti kullanılmıştır.

20- **Kalite kontrol kökenleri**: [American Type Culture Collection; Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu (ATCC)]

Escherichia coli ATCC 25922

Staphylococcus aureus ATCC 29213

Staphylococcus aureus ATCC 25923

Campylobacter jejuni ATCC 29428

Enterohemorajik *Escherichia coli* O157:H7 kökeni Heidelberg Üniversitesi, Mannheim Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Hijyen Bölümü (Almanya)'nde dışkı örneğinden izole edilmiş olup Prof. Dr. Herbert Hof' dan temin edilmiştir.

Olguların seçimi

Çalışma Grubu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 1 Ocak 2007-15 Şubat 2008 tarihleri arasında başvuran, 24 saatin üzerinde en az üç kez şekilsiz dışkılama öyküsü yanında aşağıdaki belirti ve bulgulardan biri veya bir kaçını ile birlikte bulunan 200 olgu çalışmaya alınmıştır.

- a) Ateş ($\geq 38,5$ °C)
- b) Kanlı ishal
- c) Şiddetli abdominal ağrı
- d) İmmünosüpresyon durumu
- e) Dehidratasyon bulguları
- f) Kilo kaybı

Ayrıca 70 yaş üzeri veya 6 yaş altındaki olgular, 24 saatin üzerinde en az üç kez şekilsiz dışkılama öyküsünün varlığında ek herhangi bir özellik olmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu

Yukarıdaki kriterleri (yaş grubu dışında) taşımayan, iki hafta içinde herhangi bir antibiyotik kullanım öyküsü olmayan 80 gönüllü kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Her olgu için sosyokültürel özellikleri ve gastroenterit için risk kabul edilen faktörleri sorgulayan bir form doldurulmuştur (Ek). Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Örneklerin Alınması, Laboratuvara Ulaştırılması

Örneklerin tümü bekletilmeden direkt mikroskopik olarak incelenmiş, kültür için bekletilmesi gereken örnekler Cary-Blair taşıma besiyerinde +4°C'de saklanmış ve besiyerlerine aynı gün içerisinde ekilmiştir.

Makroskopik inceleme

Dışkı örnekleri makroskopik olarak değerlendirilerek özellikleri (kıvamı, kan ve mukus varlığı) kaydedilmiştir.

Direkt Mikroskopik İnceleme

Örneklerden serum fizyolojik ile hazırlanan preparatlar mikroskopta x10 ve x40 büyütme ile lökosit ve eritrosit varlığı açısından incelenmiştir. İncelemede x40 büyütmede her sahada bir-dört lökosit görüldüğünde (+), ≥ 5 lökosit görüldüğünde (++) olarak değerlendirilmiştir (118).

Alınan örneklerde *Campylobacter* türleri, *Aeromonas* türleri, *Y. enterocolitica*, EHEC, *V. cholerae*, *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri kültür ile rotavirüs ve adenovirüs antijenleri immünokromatografik yöntem ile araştırılmıştır.

Kültürlerin Değerlendirilmesi

Dışkı örnekleri *Campylobacter* türleri için modifiye-CCDA besiyerine ekilip 42°C'de mikroaerofilik atmosferin sağlandığı özel kavanozlarda 48 saat inkübe edilmiş üreme

olmayan örneklerde bu süre 72 saate uzatılmıştır. Besiyerinde üreyen tipik koloni morfolojisine sahip gram olumsuz, martı kanadı görünümündeki bakterilerin karanlık alan mikroskopunda hareketleri incelenmiş, oksidaz, katalaz oluşturan kökenlerde *Campylobacter* türlerinin identifikasyonuna yönelik testler uygulanmıştır (6,48).

Escherichia coli O157:H7 izolasyonu için örnekler MacConkey sorbitol agara ekilip 37°C'de 24 saat inkübasyondan sonra bu besiyerinde sorbitolü fermente etmeyen koloniler araştırılmıştır (6).

Yersinia enterocolitica izolasyonu için dışkı örnekleri *Yersinia* selektif agara ekilmiş, 25°C'de 48 saat inkübasyondan sonra ortası koyu pembe renkli şüpheli kolonilerin biyokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir (119).

Aeromonas izolasyonu için *Aeromonas medium base* agara ekim yapılmış, 37°C de 24 saat sonra üreyen şüpheli kolonilerin (merkezi daha koyu olan 0,5-1,5 mm çapında koyu yeşil) biyokimyasal özellikleri araştırılmıştır (119).

Vibrio cholerae izolasyonu için, TCBS agara ekim yapılmış, 37°C de 24 saat sonra üreyen düzgün, sarı renkli koloniler standart biyokimyasal testler ile araştırılmıştır (6).

Dışkı örneklerinden *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin izolasyonu için Selenit-F besiyerine ekim yapılmış, sekiz saat inkübasyondan sonra EMB ve Hektoen-enterik agar besiyerlerine pasaj yapıp şüpheli kolonilere biyoşimik testler uygulanmış ve identifikasyon Phoenix (BBL Becton Dickinson) sistemi ile doğrulanmıştır. Kökenlerin serotipleri lam aglütinasyon ile araştırılmıştır (119).

Rotavirüs ve adenovirüs antijenleri dışkı örneğinde immünokromatografik yöntem ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır.

***Campylobacter* Kökenlerini Tanımlamada Kullanılan Yöntemler**

Katalaz testi: Modifiye CCDA besiyerinde üremiş olan şüpheli kolonilerden biri steril plastik öze ile alınıp temiz ve kuru bir lam üzerine sürülmüştür. Üzerine bir damla % 3'lük hidrojen peroksit damlatılmıştır. Gaz kabarcıkları görüldüğünde test pozitif olarak kabul edilmiştir (6).

Oksidaz testi: Ticari olarak sağlanan tetrametil-p-fenilendiamin dihidroklorid eriyiği (Becton Dickinson) filtre kağıdına emdirilmiştir. Test edilecek koloni bu filtre

kağıdının üzerine sürülmüştür. On saniye içerisinde mavi-mor renk oluştuğunda test pozitif olarak değerlendirilmiştir (120).

Kligler iron agarda H_2S oluşumu: İncelenecek bakteri KIA agara ekilmiş ve mikroaerofilik ortamda 37°C’de 24 saat inkübasyondan sonra besiyerinde siyah renk oluşumu halinde test pozitif olarak kabul edilmiştir (48).

% 3,5’lik NaCl’de üreme: Kökenler % 3,5 oranında NaCl içeren nonselektif kanlı agara ekilmiş, 24 saat inkübasyondan sonra üreme olup olmadığı değerlendirilmiştir (48).

Beta laktamaz testi: Kültürde üretilmiş *Campylobacter* kökenlerinde beta-laktamaz oluşumu, üretici firmanın önerisi doğrultusunda nitrosefin (Cefinase, BBL Becton Dickinson) diskleri kullanılarak araştırılmıştır. Buna göre diskler distile su ile ıslatılıp üzerine öze yardımcı ile koloni sürülmüş ve 1 saat içinde kırmızı renk oluşumu pozitif olarak değerlendirilmiştir. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 kökenleri pozitif ve negatif kontroller olarak kullanılmıştır (121).

***Campylobacter* için tanımlama testi:** *Campylobacter* türlerinin tanımlanmasında API Campy (BioMérieux) ticari kitinden yararlanılmıştır. Bu kitle dehidrate substratlar içeren 20 mikrotüp bulunmaktadır. Bakteri test edilen antibiyotiğe karşı direncine veya içindeki substratı kullanma kapasitesine bağlı olarak üremektedir.

Bu test için saf halde üremiş bakterilerden % 0,85 NaCl içinde 6 McFarland bulanıklık standartı eşdeğerinde süspansiyon elde edilmiştir. Stribin ilk bölümündeki test kuyucuklarına süspansiyondan 100’er µl dağıtılmış ve H_2S testinin tüp bölümü doldurularak 24 saat süreyle 37°C’de aerop şartlarda inkübe edilmiştir. Stribin ikinci bölümündeki asimilasyon veya inhibisyon testleri için; önceki bakteri süspansiyonundan 150 µl (yavaş üreyen kökenler için süspansiyonun tamamı) API AUX medium ampülüne aktarılmıştır. Bu yeni süspansiyon, tüp ve küpüllere dağıtılmıştır. Stribin bu bölümü, 24 saat süre ile 37°C’de mikroaerofilik şartlarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda reaktifler ilave edilerek reaksiyonlar okuma tablosuna göre okunmuş ve tanımlama yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. API Campy kiti ile üreaz, nitrat indirgeme, hippurat hidrolizi, gama glutamil transferaz, trifenil tetrazolium klorid indirgeme, pirolidonil arilamidaz, L-arginin

arilamidaz, L-aspartat arilamidaz, alkalın fosfataz, H₂S üretimi, D-glukoz, sodyum süksinat, sodyum asetat, propiyonik asit, malik asit, trisodyum sitrat asimilasyonu, nalidiksik asit ve sodyum sefazolin üreme inhısyon ve eritromisin duyarlılık testleri uygulanmıştır.

Campylobacter kökenlerinden DNA ekstraksiyonu

Saf kültürden alınan tek koloni beyin-kalp infüzyon buyyonunda mikroaerofilik ortamda 42°C’de 48 saat inkübe edilmiş ve ardından 10.000 devirde beş dakika santrifüjlenmiştir. Üstteki kısım atıldıktan sonra, çökelti 1 ml distile su ile homojenize edilmiş ve 10.000 devirde beş dakika santrifüjlenmiştir. Üstteki kısım atıldıktan sonra, çökelti 200 µl distile su ile homojenize edilmiş, 99°C’de 15 dakika tutulmuş ardından 10.000 devirde beş dakika santrifüjlenmiştir. Üstte kalan kısımdan elde edilen DNA örneği hemen kullanılmış ya da -20°C’de saklanmıştır (122).

Polimeraz zincir reaksiyonu

Kültürde üretilen *Campylobacter* kökenlerinin tümüne aşağıdaki dört PZR testi uygulanmıştır.

1) *Campylobacter*, *Arcobacter* ve *Helicobacter* türlerine spesifik olan 23S rRNA gen bölgesi araştırılmıştır (123).

2) *Campylobacter jejuni* ve *C. coli*’yi aynı anda saptayan 16S rRNA gen bölgesi araştırılmıştır (124).

3) *Campylobacter jejuni*’yi tanımlamak için hippurikaz (*hip*) geni araştırılmıştır (124).

4) *Campylobacter coli* kökenlerini tanımlamak için bu bakteriye spesifik gen bölgesi araştırılmıştır (124).

Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan oligonükleotid primerleri Tablo IV’de sunulmuştur.

Master mix karışımını hazırlamak üzere; Taq buffer [20 mM Tris-HCl (pH 8.3); 50 mM KCl] (Fermentas), MgCl (Fermentas) 2,5 mM, dNTP (Fermentas) 200 mM, her bir primer (Fermentas) 0,4 µM, Tag polimeraz (Fermentas) 0,025 U, ekstraksiyon ürünü 5 µl, steril distile su ile 50 µl’ye tamamlanmıştır.

Isı döngü cihazında (Eppendorf Mastercycler Gradient) her siklus 94°C’de 1 dk denatürasyon, bağlanma aşamasındaki sıcaklık primerlere spesifik olarak 1 dk, 72°C’de 1 dk

sentez basamaklarından oluşan 25 siklus halinde uygulanmıştır. Bağlanma sıcaklığı *C. jejuni* ve *C. coli* için (16S rRNA) 54°C, *Campylobacter*, *Arcobacter* ve *Helicobacter* (23S rRNA) 58°C, hippurikaz geni için 66°C, *C. coli* için 60°C olarak ayarlanmıştır. Ardından 10 µl PZR ürünü % 1,5'luk agaroz jel (Sigma) elektroforezinde yürütüldükten sonra etidyum bromid ile boyanmıştır. Jel görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat) ile görüntüler bilgisayara aktarılmış ve Bio1D jel analiz programı kullanılarak bantlar değerlendirilmiştir. Oluşan bantların moleküler ağırlıklarını tespit etmek için 100 bç DNA ladder (GeneRuler) kullanılmıştır. DNA ekstraksiyonu ve PZR'da pozitif kontrol olarak referans *C. jejuni* ATCC 29428 kökeni ve negatif kontrol olarak distile su kullanılmıştır (124).

Tablo IV. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan oligonükleotid primerleri

PZR	Primer	Dizi (5'-3')	Hedef gen	PZR ürünü (Baz çifti: bç)	Kaynak
1	CCCJ609F CCCJ1442R	AATCTAATGGCTTAACCATTA GTAAGTAGTTTAGTATTCCGG	16S rRNA (<i>C. jejuni</i> - <i>C. coli</i>)	854	Linton ve ark. (119)
2	HIP400F HIP1134R	GAAGAGGGTTTGGGTGGTG AGCTAGCTTCGCATAATAACTTG	<i>hip</i> (<i>C. jejuni</i>)	735	Linton ve ark. (119)
3	CC18F CC519R	GGTATGATTTCTACAAAGCGAG ATAAAAGACTATCGTCGCGTG	CCCH (<i>C. coli</i>)	500	Linton ve ark. (119)
4	23SF 23SR	TATACCGGTAAGGAGTGTGGAG ATCAATTAACCTTCGAGCACCG	23S rRNA (<i>Campylobacter</i> <i>Arcobacter</i> , <i>Helicobacter</i>)	650	Wang ve ark. (118)

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İzole edilen *Campylobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları % 5 koyun kanı eklenmiş Mueller-Hinton agarda E-test yöntemi ile araştırılmıştır. Testlerde trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin, eritromisin, ofloksasin stripleri (AB Biodisc) kullanılmıştır. Sonuçlar CLSI önerileri doğrultusunda aerob bakterilere göre yorumlanmıştır (125).

İzole edilen *Salmonella* kökenlerine CLSI'nin önerisi doğrultusunda Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemiyle uygulanan antibiyotik duyarlılık testlerinde siprofloksasin, ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, nalidiksik asit ve kloramfenikol diskleri test edilmiştir (125).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.0 paket programı kullanılmıştır. Oranlar arasındaki farkın anlamlılık derecesi için Ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testi (Fisher's exact test) uygulanmış, p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda test sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma Grubu

Yaşları 0-85 arasında değişen, (yaş ortalaması $26,47 \pm 23,60$) 112 (% 56) kadın, 88 (% 44) erkek olmak üzere 200 semptomlu olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu

Yaşları 0-81 arasında değişen (yaş ortalaması $27,40 \pm 22,34$), 44'ü (% 55) kadın, 36'sı (% 45) erkek olmak üzere 80 gönüllü kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların yaş dağılımları Tablo V ve VI'da sunulmaktadır.

Tablo V. Olguların yaşa göre dağılımı

YAŞ	SAYI	%
0-5	62	31
6-10	21	10,5
11-20	14	7,0
21-30	16	8,0
31-40	26	13,0
41-50	21	10,5
51-60	22	11,0
>60	18	9,0
Toplam	200	100,0

Tablo VI. Kontrol grubunun yaşa göre dağılımı

YAŞ	SAYI	%
0-5	13	16,3
6-10	15	18,8
11-20	12	5,0
21-30	7	8,8
31-40	9	11,3
41-50	12	15,0
51-60	4	5,0
>60	8	10,0
Toplam	80	100,0

Etkenler

Semptomlu grupta bulunan 200 olgudan alınan örneklerin 38 (% 19,5)'inde -bir olguda iki etken olmak üzere- 39 etken saptanmıştır. Toplam 39 etkenin 22'si (% 56) rotavirüs, dokuzu (% 23) *C. jejuni*, beşi (% 13) *Salmonella* spp., üçü (% 8) adenovirüs olmuştur. Çalışmada araştırılan *Aeromonas* spp., *Y. enterocolitica*, EHEC, *V. cholerae* bakterileri kültürde ürememiştir. Kontrol grubunu oluşturan 80 olguda aranılan patojenlerin hiçbirine rastlanmamıştır. İstatistiksel analizde herhangi bir etkenin izole edilmiş olması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.000).

Etken saptanan 38 olgunun 23'ü (% 61) 0-5 yaş arasında, üçü (% 8) 5-10 yaş arasında, ikisi (% 5) 10-20 yaş arasında, 10'u (% 26) 20 yaş ve üzerindedir. Semptomlu olgularda araştırılan etkenlerden herhangi birinin saptanması ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.000). Etken saptanan olguların yarısından fazlası 0-5 yaş grubunda belirlenmiştir.

Etkenlerin en sık izole edildiği aylar sırası ile Mart, Eylül ve Nisan olmuştur. Dışkı örneklerinde belirlenen etkenlerin aylara göre dağılımı Tablo VII'de sunulmuştur.

Tablo VII. Semptomlu olgularda saptanan etkenlerin aylara göre dağılımı

AYLAR	TOPLAM DIŞKI ÖRNEĞİ SAYISI	<i>CAMPYLOBACTER</i> SPP.	<i>SALMONELLA</i> SPP.	ROTAVİRÜS	ADENOVİRÜS	ETKEN SAYISI
Ocak	16	2	1	0	0	3
Şubat	6	1	0	1	0	2
Mart	33	1	0	9	0	10
Nisan	28	0	0	4	2	6
Mayıs	17	0	0	1	1	2
Haziran	12	0	0	1	0	1
Temmuz	12	0	0	1	0	1
AĞustos	27	0	1	0	0	1
Eylül	25	4	2	2	0	8
Ekim	15	1	1	2	0	4
Kasım	6	0	0	1	0	1
Aralık	3	0	0	0	0	0
Toplam	200 (% 100)	9 (% 4,5)	5 (% 2,5)	22 (% 11)	3 (% 1,5)	39 (% 19,5)

Bu çalışmada en sık izole edilen bakteriyel etken *C. jejuni* olmuştur. *Campylobacter* kökenleri yılın değişik aylarında izole edilmekle beraber, olguların yarısından fazlası sonbahar aylarında (% 56) tespit edilmiştir (Tablo VII). Dışkı örneklerinde *Campylobacter* izole edilen dokuz hastanın altısını (% 67) kadınlar, üçünü (% 33) erkekler oluŐtururken, hastaların yaş dağılımına bakıldığında, olguların % 56'sının beş yaş ve altında olduğu gözlenmiştir (Tablo VIII). *Campylobacter* izole edilen olgularda yaş ve cinsiyetlerdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo VIII. *Campylobacter* izole edilen olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

YAŞ	ERKEK	KADIN	TOPLAM
0-5	1	4	5
6-10	0	1	1
11-20	1	0	1
21-40	0	1	1
41-60	1	0	1
>61	0	0	0
Toplam	3	6	9

Gastroenterit ön tanısı ile çalışmaya alınan ishallerli grupta *Campylobacter* spp. saptanan olgular, sıklık sırasına göre en çok karın ağrısı (% 100), ateş (% 67), bulantı-kusma (% 22) gibi şikayetler ile başvurmuştur. Direkt mikroskopik incelemede dokuz *Campylobacter* pozitif örneğin tümünde (altısında: ++, üçünde: +) lökosit saptanmıştır. Bu örneklerin beşinde direkt mikroskopide eritrosit saptanmıştır (Tablo IX).

Tablo IX. *Campylobacter* saptanan gastroenteritli olgularda görülen belirti ve bulgular

Belirti ve Bulgular	Sayı (%) (n=9)
Karın ağrısı	9 (100)
Bulantı-Kusma	2 (22)
Ateş	6 (67)
Dışkıda lökosit varlığı	9 (100)
Dışkıda eritrosit varlığı	5 (56)

Modifiye CCDA besiyerinde izole edilen *Campylobacter* kökenlerinin tümünde katalaz ve oksidaz testleri pozitif olarak belirlenirken, % 3,5 NaCl'de üreme ve KIA besiyerinde H₂S oluşumu saptanmamıştır.

Tablo X. *Campylobacter jejuni* izole edilen olguların özellikleri

OLGU	AY	CİNSİYET*	YAŞ	DIŞKI MAKROSKOBİSİ	DIŞKI MİKROSKOBİSİ	OFLOKSASİNE DUYARLILIK TESTİ SONUCU** (MIK DEĞERİ)***
1	Ocak	K	6	Kanlı, sulu	(++) lökosit, nadir eritrosit	Dirençli (>32)
2	Şubat	K	2	Kanlı, mukuslu, Sulu	(++) lökosit, nadir eritrosit	Dirençli (>32)
3	Mart	E	5	Sulu	(++) lökosit,	Dirençli (>32)
4	Eylül	K	32	Sulu	(+) lökosit	Duyarlı (0.094)
5	Eylül	K	4	Kanlı, sulu	(++) lökosit, bol eritrosit	Dirençli (>32)
6	Eylül	E	11	Kanlı, mukuslu, sulu	(++) lökosit, bol eritrosit	Duyarlı (0.064)
7	Eylül	K	2	Sulu	(+) lökosit	Duyarlı (0.094)
8	Ekim	K	4	Kanlı, sulu,	(++) lökosit, bol eritrosit	Dirençli (>32)
9	Ocak	E	57	Sulu	(+) lökosit	Duyarlı (0.064)

*K: Kadın, E: Erkek, **Tüm kökenler trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin ve eritromisine duyarlı bulunmuştur, *** µgr/ml

Kültürde üretilen tüm *Campylobacter* kökenleri (Resim I), API Campy ticari kiti ile *C. jejuni* olarak tanımlanmıştır.

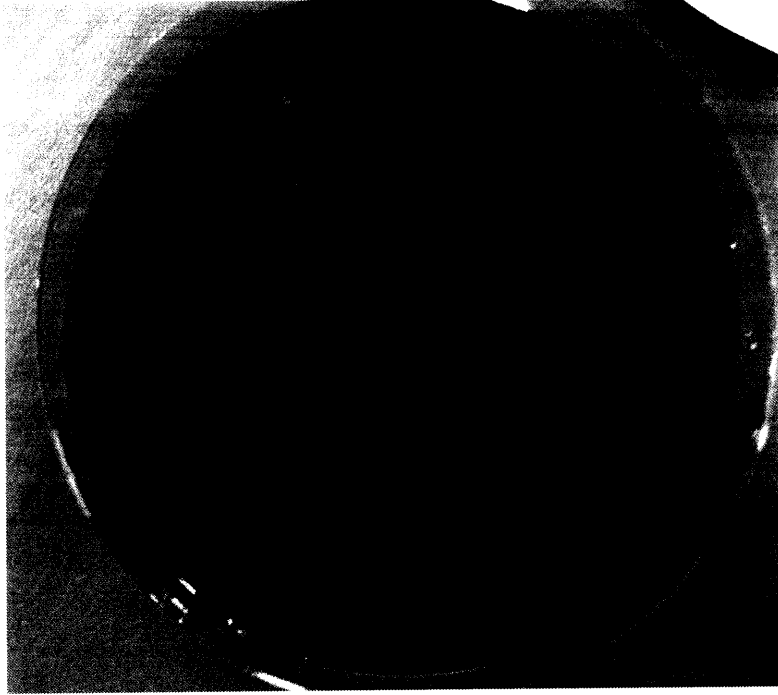
Polimeraz zincir reaksiyonu ile;

1) *Campylobacter*, *Arcobacter* ve *Helicobacter* türlerini tanımlayabilen 23S rRNA gen bölgesi çoğaltılmıştır.

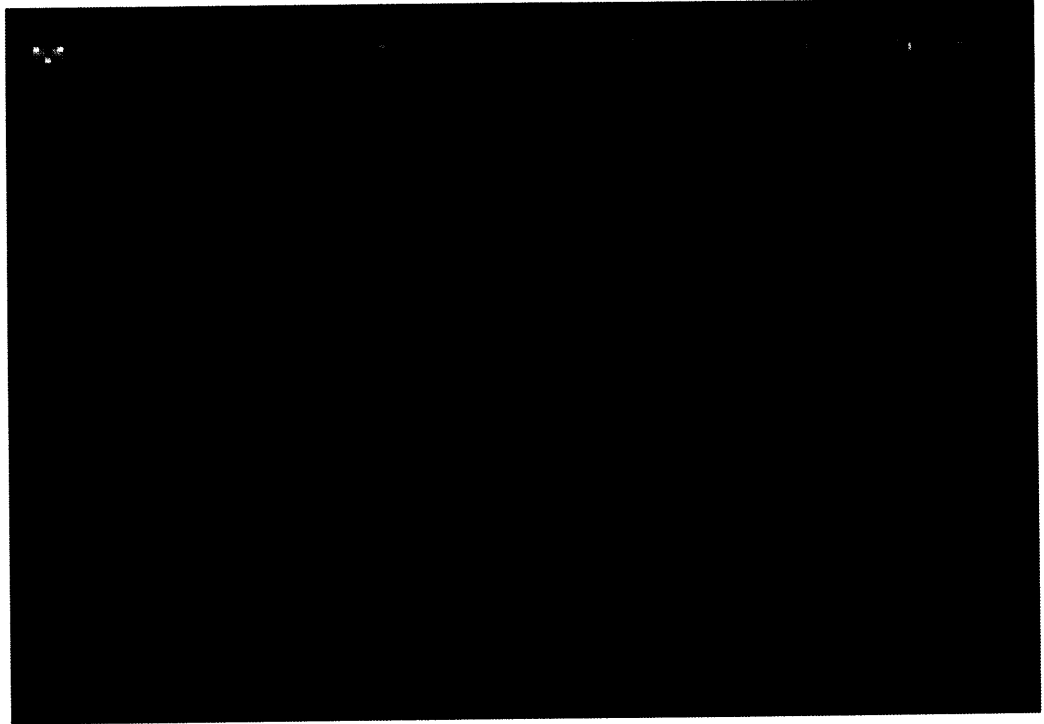
2) Tüm kökenlerde aynı anda *Campylobacter jejuni* ve *C. coli*'yi saptayabilen 16S rRNA gen bölgesi çoğaltılmıştır.

3) Tüm kökenler *C. jejuni*'ye spesifik hippurikaz geni çoğaltılarak *C. jejuni* olarak tanımlanmıştır (Resim II).

4) *Campylobacter coli*'ye spesifik gen bölgesi kökenlerin hiçbirinde çoğaltılmamıştır.



Resim I. Modifiye-CCDA besiyerinde üretilen *C. jejuni* kökeninin koloni görüntüsü



Resim II. *Campylobacter jejuni* PZR (*hip-750* bç) sonuçlarının % 1,5'lik agarozdaki görüntüsü.
M: Marker, 1: Negatif kontrol, 2: Pozitif kontrol, 3-11: *C. jejuni* kökenleri.

Campylobacter jejuni kökenlerinde ofloksasine % 56 oranında direnç tespit edilmiş, diğer antibiyotiklere (trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin, eritromisin) dirençli köken saptanmamıştır. Beta-laktamaz testi ile, *C. jejuni* kökenlerinin altısının (% 67) β -laktamaz ürettiği saptanmıştır.

Bu çalışmada en sık etken olarak saptanan 22 (% 11) rotavirüs olgusunun 15'inin (% 68) 10 yaş ve altında olup bunların da 12 (% 55)'sinin beş yaş ve altında olduğu gözlenmiştir. Rotavirüs olgularının % 32'sini erişkinler oluşturmuştur (Tablo XI-XII). Rotavirüs saptanması ile yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.023$). Olguların 12'si (% 55) kadın, 10'u (% 45) erkektir. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.924$). Rotavirüs olgularının yarısından fazlası (% 64) ilkbahar aylarında saptanmıştır (Tablo VII). Rotavirüs saptanması yönünden mevsimler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.039$).

Tablo XI. Rotavirüs saptanan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

YAŞ	ERKEK	KADIN	TOPLAM
0-5	7	5	12
6-10	2	1	3
11-20	0	1	1
21-40	1	3	4
41-60	0	2	2
>61	0	0	0
Toplam	10	12	22

Tablo XII. Rotavirüs saptanan olguların özellikleri

OLGU	AY	CİNSİYET*	YAŞ	DIŞKI MAKROSKOBİSİ	DIŞKI MİKROSKOBİSİ
1	Mart	K	1	Kanlı, mukuslu, sulu	(+) eritrosit
2	Mart	K	3	Sulu, mukuslu	Özellik yok
3	Mart	E	9	Sulu	Özellik yok
4	Mart	K	43	Sulu, mukuslu	Özellik yok
5	Mart	K	26	Sulu	Özellik yok
6	Mart	K	3	Sulu	(+) lökosit
7	Mart	K	29	Sulu	Özellik yok
8	Mart	E	10	Sulu, mukuslu	(+) lökosit
9	Mart	K	20	Sulu	Özellik yok
10	Nisan	E	3	Sulu	Özellik yok
11	Nisan	K	52	Sulu	Özellik yok
12	Nisan	E	1	Sulu	Özellik yok
13	Nisan	K	4	Kanlı, sulu, mukuslu	(+) lökosit, (+) eritrosit
14	Mayıs	E	1	Sulu	Özellik yok
15	Haziran	E	1	Sulu	Özellik yok
16	Temmuz	K	1	Sulu	Özellik yok
17	Eylül	K	0	Sulu, mukuslu	Özellik yok
18	Eylül	E	0	Sulu, mukuslu	Özellik yok
19	Ekim	E	1	Sulu	Özellik yok
20	Ekim	E	1	Sulu	Özellik yok
21	Kasım	K	38	Sulu, mukuslu	Özellik yok
22	Şubat	E	33	Sulu	Özellik yok

*K: Kadın, E: Erkek,

Adenovirüs antijeni saptanan üç olgunun özellikleri Tablo XIII'de sunulmuştur.

Tablo XIII. Adenovirüs antijeni saptanan olguların özellikleri

OLGU	AY	CİNSİYET*	YAŞ	DIŞKI MAKROSKOBİSİ	DIŞKI MİKROSKOBİSİ
1	Nisan	E	2	Sulu	Özellik yok
2	Nisan	K	2	Sulu	Özellik yok
3	Mayıs	E	1	Sulu	(+) lökosit

*K: Kadın, E: Erkek,

Bu çalışmada olguların beşinden (% 2,5) izole edilerek ikinci en sık bakteriyel etken olan *Salmonella* kökeninin üçü D grubu iken iki tanesi B grubu olarak sero gruplandırılmıştır. Olguların özellikleri Tablo XIV'de sunulmaktadır. İzole edilen *Salmonella* kökenlerine CLSI önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle uygulanan antibiyotik duyarlılık testinde bir kökende nalidiksik aside direnç bulunurken, siprofloksasin, ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve kloramfenikole dirençli köken saptanmamıştır.

Tablo XIV. *Salmonella* spp. izole edilen olgularının özellikleri

OLGU	AY	CİNSİYET*	YAŞ	DIŞKI MAKROSKOBİSİ	DIŞKI MİKROSKOBİSİ
1	Ağustos	K	56	Mukuslu, sulu	(++) lökosit, bol eritrosit
2	Eylül	K	3	Sulu	(+) lökosit
3	Eylül	E	11	Kanlı, mukuslu, sulu	(++) lökosit, bol eritrosit
4	Ekim	E	5	Mukuslu, sulu	(++) lökosit, bol eritrosit
5	Ocak	E	69	Sulu	(+) lökosit

*K: Kadın, E: Erkek,

TARTIŞMA

İnfeksiyöz gastroenteritler tüm dünyada yaygın görülmekte ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaktadır (126-129). İnsanlarda akut infeksiyöz gastroenterite yol açan pek çok etken vardır. Bunlar arasında *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* ve *Aeromonas* türleri ile EIEC, EHEC, *C. difficile* gibi bakteriler; *Giardia*, *Entamoeba* gibi protozoonlar; rotavirüs, norovirüsler, enterik adenovirüsler, enterik koronovirüsler, astrovirüsler ve çeşitli mantarlar sayılabilir (128,130). Etkenlerin çok çeşitli olması nedeni ile rutinde kullanılan tanı testleri ile hepsi belirlenememekte ve buna bağlı olarak akut gastroenteritlerin sağaltımında oldukça yaygın ampirik antibiyotik kullanımı söz konusu olmaktadır. Endikasyon olmayan durumlarda gereksiz antibiyotik kullanımı hem ekonomik kayba hem de dirençli kökenlerin seçilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle gastroenteritlerde etkenin ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonucuna göre tedavinin belirlenmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmasının yanı sıra antibiyotik kullanım politikasını belirleyeceğinden önem taşımaktadır (13).

Akut gastroenteritlerin görülme sıklığı, etkenlerin dağılımı ve hastalığın ciddiyeti, birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yetişkinler mikroorganizmaları bazen asemptomatik olarak taşıyabilmektedir. Mevsimler, sanitasyon koşulları, yaş, kişisel ve kültürel alışkanlıklar, coğrafi bölge gibi faktörler etkenlerin çeşitliliğini belirleyebilir. Gelişmiş ülkelerde akut gastroenterit etkenleri arasında ilk sırada virüsler, gelişmekte olan ülkelerde ise bakteriler yer almaktadır (15,17,131). Gelişmekte olan ülkelerde gastroenterite bağlı morbidite ve mortalite oldukça yüksek oranda görülmektedir. Mortaliteye neden olan gastroenteritlerin önemli bir kısmında etken belirlenememektedir (132,133).

Türkiye’de dışkı-ağız yolu ile bulaşan infeksiyon hastalıkları ve infeksiyöz ishaller önemini korumaktadır, TC. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2004 yılında 125.263 ishal vakası ve buna bağlı 143 ölüm bildirilmiştir (134). Ancak yeterli bildirim yapılmaması nedeni ile bu verilerin gerçek değeri yansıtmayabileceği düşünülmektedir.

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 uygulanmaktadır (13,129). Örneğin bir toplu besin zehirlenmesinde hastalarda kanlı ishal varlığında *E. coli* O157:H7 için, salgın zamanı veya endemik yere seyahat ve deniz ürünü ile besin zehirlenmesi söz konusu ise *V. cholerae* ve *V. parahemolyticus* için kültür yapılması önerilmektedir (13).

Son 20 yıldır yapılan çalışmalarda *Campylobacter* türlerinin insanda gastroenteritlerin ve bazen sistemik infeksiyonların önemli nedenlerinden biri olduğu görülmektedir. *Campylobacter* türlerinin etken olduğu infeksiyonlar bazı ülkelerde *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonlarından daha fazla görülmektedir (129,135-137). *Campylobacter* spp. araştırmasına yönelik dışkı kültürleri özel koşullar gerektirmekte ve bu durum maliyeti arttırmaktadır. *Campylobacter* türlerini rutin olarak araştırmaya karar vermeden önce o bölgedeki bakteriyel diyare etkenleri arasında bu etkenin sıklığının saptanması gerektiği belirtilmektedir (123,135).

Bu çalışmada 200 gastroenterit olgusunun 38'inde (% 19) bir olguda iki etken olmak üzere toplam 39 etken saptanmıştır. En sık etken olarak 22 (% 11) olguda rotavirüs saptanmış, bunu dokuz (% 4,5) olgu ile *Campylobacter* spp., beş (% 2,5) olgu ile *Salmonella* spp., üç (% 1,5) olgu ile adenovirüs izlemiştir. Karın ağrısı, kanlı ishal, baş ağrısı, bulantı, kusma ve iştahsızlık şikayetleri ile hastaneye başvuran 11 yaşındaki erkek olgudan *C. jejuni* ve *Salmonella* kökenleri birlikte izole edilmiştir. Bu olguda dışkı örneğinin makroskobik incelemesinde kan ve mukus, direkt mikroskobik inceleme de eritrosit ve lökosit saptanmış, olgu hastalanmadan önceki öğünde çiğ köfte yediğini belirtmiştir. *Campylobacter* spp. izole edilen olguların hiçbirinde hastanede yatış öyküsü bulunmamaktadır. Olguların ikisinde hastalanmadan önceki öğünde süt ürünü, birinde yumurta yeme öyküsü olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda herhangi bir etken saptanamamıştır. Herhangi bir etkenin izole edilmiş olması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Olgu grubunda etkenler en fazla 0-5 yaş grubunda izole edilmiştir. Tüm etkenler değerlendirildiğinde saptanmaları açısından mevsimler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Ülkemizde aynı anda *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Shigella*'nın araştırıldığı çalışmalarda % 3,5-13 oranları ile *Campylobacter* türlerinin (Ankara, Antalya, Adana, illerinden), % 3,26-5,9 oranları ile *Salmonella* türlerinin (Eskişehir, Edirne, İstanbul illerinden) ve % 2,7-5,6 oranları ile *Shigella* türlerinin (İzmir, Ankara, Gaziantep, Kayseri

illerinden) en sık bakteriyel etken olarak izole edildiğini bildiren sonuçlara rastlanmıştır (Tablo XV). Yurtdışında aynı anda *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Shigella*'nın araştırıldığı yayınlardan Hollanda, Uruguay, Peru ve Bangladeş'den bildirilen çalışmalarda % 1,3-17,4 oranları ile *Campylobacter* türleri, Kuzey Gana, Danimarka, İtalya, Yunanistan ve Tayvan'dan bildirilen çalışmalarda % 2,4-19,5 oranı ile *Salmonella* türleri, Endonezya, Ürdün, Tanzania'dan bildirilen çalışmalarda % 3,89-12,6 oranı ile *Shigella* türleri en sık rastlanan etken olmuştur (Tablo XV). Farklı çalışmalarda izole edilen etken oranlarındaki değişikliklerin yaş, beslenme alışkanlığı, sosyoekonomik düzey ve etkenin coğrafi dağılımına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, en sık izole edilen bakteriyel etken *C. jejuni* (% 4,5) olmuştur. Çeşitli çalışmalarda gastroenterit olgularında bildirilen *Campylobacter* izolasyon oranları ülkemizde % 0-13, yurtdışından bildirilen çalışmalarda % 0-23,93 arasında değişmektedir (Tablo XV).

Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* izolasyonunun infantlarda ve daha sonra genç erişkinlerde olmak üzere iki kez pik yaptığı, tipik olarak Mayıs'ta başlayıp ağustosta pik yapacak şekilde inip çıkmalar ile yaz aylarında artış gösterdiği ve genellikle sporadik olgular halinde görüldüğü belirtilmektedir. *Campylobacter* enteritleri ateş, kanlı diyare ve dışkıda lökosit saptanması ile karakterize ciddi bir hastalık şeklinde görülebilir. *Campylobacter* olgularında beraberinde diğer etkenlerin bulunmasının veya asemptomatik infeksiyonların görülmesinin nadir olduğu belirtilmektedir (138-141).

Gelişmekte olan ülkelerde, *Campylobacter* infeksiyonlarının hiperendemik olduğu, izolasyon oranlarının yaşamın ilk iki yılında en yüksek olup daha sonraki yaşlarda azalma gösterdiği, mevsimsel pik olmadığı rapor edilmektedir. Bu grup ülkelerde hastalığın çocuk ve yetişkinlerde asemptomatik olabileceği vurgulanmaktadır (138,140,141).

Tablo XV. Çeşitli çalışmalarda dışkı örneklerinden izole edilen etkenler

YER	YAYIN	HASTA SAYISI (YAŞ GRUBU)	CAMPYLOBACTER TÜRLERİ (%)	SALMONELLA TÜRLERİ (%)	SHIGELLA TÜRLERİ	EHEC 0157:H7 (%)	YERSINIA ENTEROCOLITICA	AEROMONAS TÜRLERİ	V. CHOLERAE (%)	ROTA (%)	ADENO (%)	KAYNAK (NO)
YURTIÇİ ÇALIŞMALAR												
Ankara	1989	340 (0-14)	10,6	1,4	3,82	0,2	-	-	-	-	-	142
Ankara	1997	566 (0-15)	-	2,4	2,8	0,2	-	-	-	-	-	143
Kayseri	1998	1227 (D)**	2,7	1,1	5,6	-	-	-	-	-	-	144
Ankara	1999	1200 (0-15)	6	2,5	4,5	0,38	0	0,37	0	-	-	145
Ankara	1999	59 (0-5)	-	-	-	-	-	-	-	8,5	3,4	146
Antalya	2000	103 (0-6)	6,8	1	4,9	-	4,9	1,9	-	6,8	-	147
İstanbul	2001	270 (Çocuk)	0	5,9	4	-	0	0	-	7	-	148
İzmir	2003	3666***	0,8	1,6	2,7	0	0	0	-	-	-	149
Gaziantep	2003	91 (<5)	-	2,2	3,3	-	-	-	-	27,5	-	126
Eskişehir	2003	367 (D)	0,63	3,26	0,81	-	-	-	-	-	-	129
İstanbul	2003	1739 (D)	0,5	3,73	3,04	-	-	0,46	0	-	-	150
Ankara	2004	200 (D)	3,5	0,5	0,5	1	-	-	-	5	-	102
Edirne	2005	882 (D)	4	5	4	-	-	-	-	-	-	135
Adana	2005	501 (0-14)	13	4,2	2,2	-	1,6	-	-	23,55	-	151
K. Maraş	2005	148 (0-5)	-	-	-	-	-	-	-	25,7	-	116
İstanbul	2007	6835***	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	152
Bu çalışma		200 (D)	4,5	2,5	0	0	0	0	0	11	1,5	
YURTDIŞI ÇALIŞMALAR												
Peru	1989	952 (0-1)	10,1	0,8	2	-	-	0,5	0,1	2,5	-	136
Bangladeş	1999	814 (0-5)	17,4	1,8	9,2	0	-	12,2	8,7	20,3	-	137
Tanzanya	2000	103 (<5)	0	0	12,6	0	0	-	-	-	-	153
Ürdün	2000	265 (<5)	1,5	4,5	4,9	0	0,4	-	0	32,5	0	132
Hollanda	2001	699-09 (D)	1,3	0,4	0	0,3	0,4	-	-	7,3	3,8	154
İtalya	2001	606 (D)	2,3	5,6	0,3	0	-	-	-	-	-	155
Uruguay	2001	224 (0-2)	8,48	3,1	7,14	0	0	-	0,44	18,75	-	156
Endonezya	2002	3875 (D)	0,77	3,45	3,89	1	-	-	5	37,5	3,3	157
Yunanistan	2003	7090***	4,2	6	0,5	0	0,6	0,04	-	-	-	158
Danimarka	2005	424 (<5)	2,9	4,6	0	2	2,2	-	0	13,2	3,6	128
Tayvan	2006	82 (0-15)	1,2	19,5	0	-	-	-	-	35,4	1,2	159
Kuzey	2007	243 (0-12)	0,8	2,4	1,6	-	0	0	0	54,7	27,6	160

*(-) Çalışılmamış, **D: Değişik yaşlar, ***Belirtilmemiş.

Campylobacter kökenleri en fazla Eylül ayında (dört olgu) izole edilmiş; Ocak ayında iki, Şubat, Mart ve Ekim aylarında birer *Campylobacter* infeksiyonu saptanmıştır. Darka ve ark. (161) çalışmalarında *Campylobacter* infeksiyonlarının yıl boyunca devam ettiğini, izolasyon oranı en fazla Ağustos ayında olmakla birlikte aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (135) *Campylobacter* spp. izolasyonunun bütün yıl boyunca devam ettiğini, ancak Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında daha sık olduğu belirtmişlerdir. Maraki ve ark. (158) yaptıkları çalışmada *Campylobacter* izolasyonunun tüm yıl boyunca devam etmekle birlikte, en yüksek insidansın ocak ve yaz aylarında olduğunu bildirmişlerdir.

Campylobacter infeksiyonlarının yaş ve cinsiyet dağılımı diğer bakteriyel gastroenterit etkenlerinden farklıdır. Bu farkın nedeni henüz bilinmemektedir. İnfeksiyonların erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (140,141). *Campylobacter* izole edilen dokuz olgunun altısını kadın ve üçünü erkekler oluşturmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yıldırım ve ark. (144) *Campylobacter* spp. izole edilen 58 olgunun 36'sının (% 62) erkek olduğunu bildirmiş, Ateş-yılmaz ve ark. (135), *Campylobacter* spp. izole edilen olgularda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulmamıştır. Özkan ve ark. (151) *Campylobacter* spp. izole edilen 65 olgunun 39'unu (% 60) erkeklerin, 26'sını (% 40) kızların oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada değişik yaş gruplarında izole edilen dokuz *Campylobacter* olgusunun beşi (% 56) beş yaş ve altındaki çocuklardan izole edilmiştir. Değişik çalışmalarda çocuklarda daha sık izole edilmesi *Campylobacter* infeksiyonlarının yetişkinlerde gelişen bağışıklığa bağlı olarak asemptomatik seyretmesi ve infeksiyonun genellikle kendiliğinden iyileşmesi nedeni ile yeterli tıbbi araştırma yapılmamasına (tıbbi yardım talep etmemelerine), çocuklarda ise klinik seyirin daha ağır olması ve daha fazla sayıda dışkı kültürü yapılma eğiliminin bulunmasına bağlı olabilir. Hasçelik ve ark. (142) (Çalışma grubu 0-14 yaş) çalışmasında *Campylobacter* kökenlerinin % 88,8'ini beş yaş ve altındaki olgulardan izole ettiklerini bildirmiştir. Darka ve ark. (161) (Çalışma grubu 0-16 yaş) yaptıkları çalışmada *Campylobacter* kökenlerinin % 63,9'unu iki-dört yaş grubundan izole etmişlerdir. Yıldırım ve ark. (144) (Değişik yaşlar) Kayseri'de yaptıkları çalışmada, *Campylobacter* spp. izole edilen olguların % 47'sinin beş yaş ve altındaki çocuklar olduğunu bildirmişlerdir. Hollanda'da De Wit ve ark. (154) (Değişik yaşlar) çalışmalarında dokuz *Campylobacter* kökeninin sekizini (% 88,8) 11 yaş ve altındaki olgulardan, beşini (% 55,5) ise beş yaş ve altındaki olgulardan izole

etmişlerdir. Maraki ve ark. (158) (Değişik yaşlar) Yunanistan'da yaptıkları çalışmada, *Campylobacter* kökenlerinin en sık sıfır-dört yaş grubu olgulardan izole edildiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada *Campylobacter* spp. izole edilen dokuz olgunun tamamında karın ağrısı bulunduğu, % 67'sinde ateş yüksekliği, % 22'sinde bulantı-kusma şikayetlerinin olduğu saptanmıştır. Ateş-yılmaz ve ark. (135)'nin yaptıkları çalışmada, *Campylobacter* üretilen 31 hastanın tamamında karın ağrısı ve ishal, 18'inde (% 58) ateş, 10'unda (% 32) bulantı-kusma varlığı bildirilmiştir. Hasçelik ve ark. (142)'nin yaptıkları çalışmada *Campylobacter* izole edilen 36 olgunun tamamında ishal saptanırken, 23'ünde (% 63,88) kusma, 16'sında (% 44,3) ateş, 14'ünde (% 38,8) karın ağrısı saptandığı belirtilmiştir. Bu çalışmada seçilmiş ishal semptomu bulunan gastroenterit ön tanılı grupta *Campylobacter* izole edilen olgularda, karın ağrısı ve ateş en sık görülen bulgular olmuştur.

Gastroenteritli olgularda dışkının direkt mikroskopik incelemesinde lökosit aranması; kolay uygulanabilmesi, kısa sürede sonuç vermesi, kültür yapıp yapılmaması kararı açısından yol gösterici olması ve erken dönemde tedaviyi yönlendirmesi nedeni ile önemlidir (150). *Campylobacter* izole edilen dokuz dışkının tamamında direkt mikroskopik incelemede lökosit, beşinde eritrosit saptanmıştır. Taş ve ark. (102)'nin çalışmasında, *Campylobacter* izole edilen yedi dışkı örneğinin tamamında lökosit saptanmıştır. Yıldırım ve ark. (144)'nin yaptıkları çalışmada, *Campylobacter* saptanan 51 örneğin 41 (% 80)'inde direkt mikroskopide lökosit görülürken, 10 (% 20)'unda lökosit saptanmadığı bildirilmiştir. Ateş-Yılmaz ve ark. (135) tarafından *Campylobacter* izole edilen 31 dışkı örneğinin 23 (% 74)'ünün direkt mikroskopisinde lökosit, 13 (% 42)'ünde aynı zamanda eritrosit saptandığı bildirilmiştir. *Campylobacter* izolasyonu ile direkt mikroskopide lökosit varlığı uyumlu bulunmakla birlikte, lökosit saptanmasa da *Campylobacter* infeksiyonlarının var olabileceği dikkate alınmalıdır.

Bu çalışmada, saptanan dokuz *Campylobacter* kökeninin tümü *C. jejuni* olarak tanımlanmıştır. *Campylobacter jejuni* birçok çalışmada en sık izole edilen tür olarak bildirilmekte, bunun yanında, *C. coli*'nin de en sık saptanan tür olarak belirlendiği çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu çalışmaya benzer şekilde izole edilen *Campylobacter* kökenlerinin tümü *C. jejuni* olarak tanımlanmıştır (136,137,145, 157,159,160). *Campylobacter jejuni* ve *C. coli*'nin izolasyon oranlarını sırası ile Hasçelik ve ark. (142) % 59,70-% 30,3, Aydemir ve ark. (149) % 68- % 32, Ateş-yılmaz ve ark. (135)

% 81-% 19, Yıldırım ve ark. (144) % 81-% 19 olarak bildirmişlerdir. Ögünç ve ark. (147) tarafından yapılan çalışmada üretilen *Campylobacter* kökenlerinin % 57,36'sı *C. coli*, % 42,64'ü *C. jejuni*, Özkan ve ark. (151) tarafından % 63,08'si *C. coli*, % 36,92'si *C. jejuni* olarak tanımlanmış, Kanan ve ark. (129)'nın çalışmasında *C. jejuni* ve *C. coli* kökenleri eşit olarak saptanmıştır. Öngen ve ark. (152) tarafından üretilen *Campylobacter* kökenleri % 84 *C. jejuni* % 6 *Campylobacter* spp, % 5 *C. upsaliensis*, % 2 *C. coli* ve % 2 *C. lari* şeklinde tanımlanmıştır. Yunanistan'da Maraki ve ark. (158)'nin yaptıkları çalışmada izole edilen kökenlerin % 81'i *C. jejuni*, % 19'u *C. coli*, Uruguay'da Torres ve ark. (156)'nin yaptıkları çalışmada kökenlerin % 73.7'si *C. jejuni*, % 10,49'u *C. coli* ve % 15,81'i *Campylobacter* spp. olarak tanımlanmıştır

Bu çalışmada modifiye CCDA besiyeri kullanılarak izole edilen dokuz köken biyokimyasal yöntemler ve API Campy kiti ile *C. jejuni* olarak tanımlanmıştır. Kökenlerin tümü *C. jejuni*'ye spesifik 16S rRNA ve *hip* genini araştıran PZR ile *C. jejuni* olarak tanımlanmıştır.

Rutinde kullanılan kültür yöntemleri, daha çok *C. jejuni* ile *C. coli*'yi saptamaya yöneliktir. Yaygın olarak kullanılan, antibiyotik içeren selektif besiyerlerinin (Preston agar, Skirrow agar ve Butzler agar) bazı *Campylobacter* türlerinin üremesini inhibe edebildiği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda sefalotin, kolistin ve polimiksinin bazen *C. jejuni* ile *C. coli* kökenlerinin ve genellikle *C. upsaliensis*, *C. hyointestinalis* ve *C. fetus* gibi daha az karşılaşılan türlerin üremesini engellediği belirtilmiştir (162,163).

Campylobacter türlerinin izolasyon ve identifikasyonunda PZR'nin kullanıldığı bir çok çalışma yapılmıştır. Günümüz koşullarında *Campylobacter*'lere bağlı enteritlerin tanısında selektif kültür yöntemi en uygun tanı yöntemi olarak görülmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu temelli yöntemler, dışkıdan *C. jejuni* ve *C. coli* dışındaki *Campylobacter* türlerinin saptanmasında selektif kültür yöntemine göre daha duyarlıdır. Bu yöntemlerin dezavantajı; bakterilerin izole edilememesi ve bu nedenle de epidemiyolojik çalışmalarda ayrıntılı tiplendirme ve bazı vakalarda antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılamamasıdır (164). Bunun yanı sıra dışkı örneklerinden DNA ekstraksiyonunda ve inhibitörler nedeni ile PZR'de sorunlar yaşanabilmektedir (165-168).

Campylobacter jejuni hippuratu hidrolize edebilmesi ile *C. coli* türlerinden ayrılırken *C. upsaliensis* zayıf katalaz aktivitesi ve sefalotin duyarlılığı ile *C. coli*'den ayrılabilir. *Campylobacter jejuni* tanımlanmasında hızlı hippurat hidrolizi testi önemli bir rol

oyarken, diğer *Campylobacter* türlerinin veya gerçekten hippurat hidroliz testi negatif olan *C. jejuni* kökenlerinin bulunması nedeni ile tanımlamada sorun yaşanabilmektedir. Bu nedenle tür tayini için hızlı, kesin, güvenilir, kullanım kolaylığı olan testlere gereksinim duyulmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu bu boşluğu dolduracak alternatif bir test olarak görülmektedir (124). Bu çalışmada tür tanımında kullanılan API Campy testi ve PZR ile kökenler *C. jejuni* olarak tanımlanmıştır.

Nakari ve ark. (169) tarafından 2008 yılında Finlandiya’da rutin laboratuvarlarda izole edilerek fenotipik yöntemlerle tanımlanan 240 [159 hippurat (-), 81 hippurat (+)] *Campylobacter* kökeni çalışmaya alınmıştır. Referans laboratuvarında modifiye CCDA besiyerinde tekrar izole edilen kökenler, Rosco diyagnostik tabletleri (Diatabs™, Denmark) modifiye edilerek hippurat testi tekrar çalışıldığında; hippurat hidrolizi testi sonuçlarının % 89’u rutin laboratuvar sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur. Hippurat hidroliz testi pozitif olan kökenlerin % 100’ü, negatif olan kökenlerin % 32’si PZR ile *C. jejuni* olarak tanımlanmış, Hippurat hidroliz testi negatif olan kökenlerin % 64’ü PZR ile *C. coli* olarak tanımlanırken testin pozitif olduğu kökenler arasında *C. coli*’ye rastlanmamıştır. Bu durum tek başına hippurat hidroliz testi ile *C. jejuni*- *C. coli* ayrımının yapılmaması gerektiğini göstermektedir.

Huysman ve ark. (170) tarafından 97 termofilik *Campylobacter* spp. ile üç referans köken (*C. jejuni* NCTC 11351, *C. coli* NCTC 11366 ve *C. lari* NCTC 11352) klasik yöntemler (özgün koloni morfolojisi, 42°C’de üreme, pozitif katalaz ve oksidaz reaksiyonları, sefalotin ve nalidiksik asit duyarlılıkları) ve API Campy kiti ile karşılaştırılmıştır. İncelenen 78 köken her iki sistem ile *C. jejuni*, 14 köken *C. coli* ve iki köken *C. lari* olarak tanımlanırken tüm referans kökenler doğru tanımlanmıştır. Kalan altı kökenin, DNA-DNA dot blot hibridizasyon yöntemi ile iki tanesi *C. coli* (API Campy ile hatalı olarak *Arcobacter cryaerophilus* ve *C. jejuni*) biri *C. lari* (API Campy ile hatalı olarak *A. cryaerophilus*) olarak belirlenmiş, API Campy’de uygun profil kodu olmayan diğer üç köken *C. coli* olarak tanımlanmıştır.

Linton ve ark. (124) tarafından gastroenterit tanısı konmuş 25 hastadan alınan dışkı örneğinde *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp. araştırılmıştır. Örneklerin 20’sinden modifiye CCDA ile *Campylobacter* spp. izole edilerek biyokimyasal yöntemlerle tanımlanmıştır. Fenotipik yöntemlerle 20 örneğin 18’i *C. jejuni* olarak tanımlanırken, diğer

ikisi *C. coli* olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar *C. jejuni* ve *C. coli*'ye spesifik 16S rRNA geninin araştırıldığı PZR ile doğrulanmıştır.

Campylobacter'e bağlı enteritlerin çoğunda antibiyotik tedavisi gerekmemele birlikte, ciddi seyirli uzamış sistemik hastalıkta, komplikasyon gelişme riski yüksek olan bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde antibiyotik tedavisi gerekmektedir (18,19,171). Tedavide makrolid ve florokinolon grubu antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, gentamisin, klindamisin, tetrasiklin, ampisilin gibi diğer antibiyotikler sistemik *Campylobacter* infeksiyonlarında kullanılabilirler (171). Birçok ülkede *C. jejuni* ve *C. coli* türleri için kinolon grubu antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı bildirilmiştir. Eritromisin direncinin *C. coli*'de *C. jejuni* kökenlerine göre daha yüksek oranda olduğu bildirilmektedir (172).

Bu çalışmada izole edilen *C. jejuni* kökenlerinde E-test yöntemi ile trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin, eritromisine dirençli köken saptanmazken, kökenlerin % 56'sı ofloksasine dirençli bulunmuştur. Gastroenteritlerin ampirik tedavisinde ofloksasinin oldukça sık kullanılması nedeni ile bu antibiyotigin seçiminden önce etkenin belirlenmesi ve mümkünse antibiyotik duyarlılık testi yapılması önem taşımaktadır. Öngen ve ark. (152) disk difüzyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada kökenlerin tümünün amoksisilin-klavulanik asit, sefepim, eritromisin, klaritromisin, azitromisin, amikasin, gentamisin ve netilmisine duyarlı olduğunu, kinolon grubu antiyotiklere ortalama % 59 oranında, ofloksasine % 50 oranında direnç saptandığını bildirmişlerdir. Öncül ve ark. (173) yaptıkları çalışmada, E-test ve agar dilüsyon yöntemi ile tüm kökenler eritromisine duyarlı bulunurken, kökenlerin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler tetrasiklin (dirençli kökenlerin oranı: E-test ile % 12 agar dilüsyon yöntemi ile % 16) ve siprofloksasin (dirençli kökenlerin oranı: % 14) olarak bildirilmiştir. Maraki ve ark. (158) yaptıkları çalışmada izole edilen 301 *Campylobacter* kökeninde trimetoprim-sülfametoksazole % 67,4, norfloksasine % 44,5, tetrasikline % 43,2, eritromisine % 14,9 oranında direnç belirlenmiştir. Oyofu ve ark. (157)'nin yaptıkları çalışmada trimetoprim-sulfametoksazole % 100, tetrasikline % 43, siprofloksasine % 33, norfloksasine % 30 oranında direnç saptanırken, eritromisine dirençli köken bulunmamıştır.

Bu çalışmada *C. jejuni* kökenlerinin altısında (% 67) β -laktamaz testi pozitif bulunmuştur. Ateş-Yılmaz ve ark. (135)'nin yaptıkları çalışmada *C. jejuni* kökenlerinin % 76'sı, *C. coli* kökenlerinin % 67'sinin β -laktamaz ürettiği saptanırken, bu oran Yıldırım ve

ark. (144)'nın yaptıkları çalışmada *C. jejuni* kökenlerinde % 70 ve *C. coli* kökenlerinde ise % 45 olarak belirlenmiştir.

Rotavirüs infeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishallerinin en sık etkeni olup ishale bağlı ölümlerin % 10-20'sinden, hastaneye yatış gereken ağır seyirli ishallerin yarısından sorumludur. Rotavirüsle ilişkili gastroenteritlerin daha çok çocuklarda görülmesine rağmen yetişkinlerde de saptandığı belirtilmektedir (108,109).

Bu çalışmada en sık saptanan etken rotavirüs (olguların % 11'inde) olmuştur. Yurtiçi çalışmalarda % 5-27,5, yurtdışı çalışmalarda % 2,5-54,7 oranında rotavirüs saptanmıştır. Bazı çalışmalarda bu çalışmaya benzer şekilde bakterilerden daha yüksek oranda rotavirüs saptandığı bildirilmektedir (Tablo XV).

Çalışmamızda toplam 22 rotavirüs olgusunun 15'inin (% 68) 10 yaş ve altında, 12 (% 55)'sinin beş yaş ve altında olduğu gözlenmiştir. Rotavirüs saptanan olgular arasında yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Rotavirüs olgularının % 32'sinin erişkin yaşta olduğu görülmüştür. Bu durum gastroenteritli erişkin olgularda rotavirüs varlığının da akla getirilmesi gerektiğini göstermektedir. Taş ve ark. (102) 2004 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada % 5 oranı ile rotavirüsleri en sık etken olarak bildirmiş; rotavirüs olgularının % 90'ını 14 yaş altındaki çocukların, % 50'sini ise dört yaş ve altındaki çocukların oluşturduğunu belirtmişlerdir. Gül ve ark. (116)'nın beş yaşından küçük çocuklarda yaptıkları çalışmada, rotavirüs pozitifliği en sık bir-iki yaş arasında saptanmıştır. Reither ve ark. (160)'nın yaptıkları çalışmada rotavirüs olgularının % 66,1'ini bir yaş ve altındaki olgular oluşturmaktadır. De Wit ve ark. (154)'nin farklı yaş gruplarında yaptıkları çalışmada tüm rotavirüs olgularının % 90,4'ünün 11 yaş ve altında, % 86,5'inin dört yaş ve altında, % 9,61'inin erişkin yaşta olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada rotavirüs saptanması yönünden mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, olguların yarısından fazlası (% 63,6) ilkbahar aylarında saptanmıştır. Gül ve ark. (116) yaptıkları çalışmada, rotavirüs olgularının % 47,8'ini Ocak-Şubat, % 21,7'sini Mart- Nisan aylarında saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmalarda bildirilen farklı sonuçların, yaş grubu, çalışmanın yapıldığı mevsim, kullanılan farklı tanı yöntemlerinin yanısıra coğrafi ve kültürel farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Adenovirüsler çocuklarda gelişen gastroenterit olgularında sıklıkla karşılaşılan etkenlerdendir (115-117). Bu çalışmada olguların üçünde (% 1,5) dışkıda adenovirüs antijeni saptanmıştır. Adenovirüs olgularının üçü sıfır-beş yaş grubunda yer almış, ikisi erkek, biri

kadıdır. Farklı yayınlarda bildirilen oranlar yurtiçi çalışmalarda % 3,4-4,7, yurtdışı çalışmalarda % 0-27,6 arasında değişmektedir (Tablo XV). Kuzey Gana'da yapılan çalışmada saptanan yüksek oran (% 27,6) araştırmacılar tarafından çalışmanın 12 yaşın altındaki çocuklarda yapılmasına ve diğer yöntemlere göre daha duyarlı olan nested PZR yönteminin kullanılmasına bağlanmıştır.

Salmonella infeksiyonları Türkiye'de ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada olguların beşinden (% 2,5) izole edilerek en sık ikinci bakteriyel etken olan *Salmonella* kökenlerinin üçü D grubu, ikisi B grubunda yer almıştır. *Salmonella* kökenlerinin üçü erkek, ikisi kız olgularda saptanırken, ikisi sıfır-beş, ikisi 10-20 ve biri 20 yaş üzerindeki olguda belirlenmiştir. Dışkıdan *Salmonella* izolasyon oranının ülkemizde yapılan çalışmalarda -en sık görülen ilk üç bakteriyel etkenlerden biri olarak- % 0,5-11,1, yurtdışında yapılan çalışmalarda ise % 0-19,5 olduğu bildirilmektedir (Tablo XV). İzole edilen *Salmonella* kökenlerine CLSI'nin önerisi doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyotik duyarlılık testinde siprofloksasin, ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve kloramfenikole dirençli köken bulunmaz iken bir köken nalidiksik aside dirençli bulunmuştur. Özkan ve ark. (151) yaptıkları çalışmada izole edilen 21 *Salmonella* kökeninde ampisiline % 31,5, trimetoprim-sülfametoksazole % 4,4 oranında direnç saptanmış, siprofloksasine dirençli köken bulunmamıştır. Maraki ve ark. (158)'nin çalışmasında ampisiline % 52,4, trimetoprim-sülfametoksazole % 23,8 oranında direnç bulunurken, siprofloksasine karşı direnç bildirilmemiştir. Direnç oranları coğrafi bölgelerin ve saptanan serogrupların farklı olması nedeni ile değişiklik göstermektedir. *Salmonella* kökenlerinde kloramfenikol, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol gibi tedavide ilk seçenek ilaçlara karşı direnç oranlarının yükseldiği ve çoğul dirençli kökenlerin tüm dünyada arttığı gözlenmektedir. Akut gastroenteritlerde ampirik tedavide seçilecek antibiyotiklerde karar verirken, o bölgede sık gözlenen serogrupların ve antibiyotiklere direnç oranlarının bilinmesi gerekmektedir (174).

Shigella türleri sulu ishalden dizanteri sendromuna kadar değişebilen klinik tablolara yol açabilen önemli bir enterik patojendir. Bu çalışmada *Shigella* spp. izole edilmemiştir. *Shigella* izolasyon oranları ülkemizdeki çalışmalarda % 0,5-36, yurtdışındaki çalışmalarda ise % 0-12,6 olarak bildirilmiştir (Tablo XV). Sadece insan patojeni olan, dolayısı ile dışkı-ağız yolu ile bulaşı göstermesi açısından önem taşıyan *Shigella* türlerinin

çalışmamızda izole edilmemesi bölgemizde sanitasyonun uygun şekilde sağlanmış olmasına bağlanabilir.

Aeromonas cinsi bakterilerin, son yıllarda gastroenterit etkenleri arasında görüldüğü bildirilmektedir. Özellikle yaz aylarında çevre sularındaki konsantrasyonlarının hızla artarak ishale neden olabildikleri belirtilmektedir (145). Bu çalışmada *Aeromonas* spp. izole edilmemiştir. *Aeromonas* spp. izolasyon oranı ülkemizde yapılan çalışmalarda % 0-1,9 yurtdışında yapılmış çalışmalarda % 0-12,2 arasında bildirilmiştir (Tablo XV). *Aeromonas* türlerinin gastroenterit etkenleri arasındaki yeri tartışmalı olup, değişik çalışmalarda kontrol grubu olgulardan da izole edildiği bildirilmektedir. Albert ve ark. (137)'nin yaptıkları çalışmada *Aeromonas* türlerinin ishal ile ilişkili bulunduğu belirtilmekle birlikte aynı çalışmada kontrol grubu olgularının % 4,8'inde *Aeromonas* spp. izolasyonu bildirilmiştir. Çalışmalarda saptanan farklı sonuçların, çalışmanın yapıldığı mevsim, coğrafi ve kültürel farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir.

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 (93,175). Bu çalışmada *Y. enterocolitica* izole edilmemiştir. Ülkemizde *Y. enterocolitica*'ya bağlı olarak gelişen gastroenterit sıklığını araştırmaya yönelik rastlanabilen sınırlı sayıdaki çalışmaların sonuçlarına göre bu bakterinin dışkı kültürlerinden izolasyonu % 0-4,9 arasında, yurtdışında yapılan çalışmalarda ise % 0-2,2 arasında değişmektedir (Tablo XV).

Kanlı diyare ve hemolitik üremik sendroma yol açan EHEC'e bağlı oluşan gastroenteritler su ve gıda kaynaklı infeksiyonlar olup yaşlı bakım evleri ve çocuk yuvalarında salgınlara neden olurlar (99,104). Bu çalışmada EHEC kökenleri saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda EHEC izolasyon oranı % 0-1, yurtdışı çalışmalarda ise % 0-2 olarak bildirilmiştir (Tablo XV).

Vibrio infeksiyonları fekal oral yolla bulaşan diğer hastalıklar gibi sosyoekonomik yönden gelişmekte olan ülkelerde büyük salgınlara yol açmaktadır. 1990'lı yıllara dek dünyadaki pek çok ülkede kolera zaman zaman salgınlar yapmıştır. Ülkemizde zaman zaman *Vibrio* infeksiyonları önem kazanmaktadır. Son 20 yıl içinde 1988, 1992, 1994 yıllarında küçük çapta salgınlar olmuştur (145). Bu çalışmada *V. cholerae* izole edilmemiştir. *Vibrio cholerae* ile ilgili ülkemizde iki çalışmada *V. cholerae* izole edilememiş, yurtdışında yapılan çalışmalarda ise izolasyon oranının % 0-8,7 olduğu bildirilmiştir (Tablo XV).

SONUÇ

1) Çalışmamızda 13 aylık dönemde incelenen 200 gastroenterit olgusunda en sık etken olarak rotavirüs (% 11) saptanırken bunu *Campylobacter* (% 4,5), *Salmonella* (% 2,5), adenovirüs (% 1,5) izlemiştir. Araştırılan diğer etkenler olan *Aeromonas* spp., *Y. enterocolitica*, enterohemorajik *Escherichia coli* ve *V. cholerae* üretilmemiştir.

2) Rotavirüs antijeni saptanan olguların yaklaşık 1/3'ünün erişkin yaşta olması nedeni ile erişkinlerde gözlenen gastroenteritlerde bu etkenin de akla gelmesi gerektiği düşünülmüştür.

3) *Campylobacter* türlerinin gastroenteritlerde sık görülen etkenler olan *Salmonella* ve *Shigella* türlerinden daha fazla oranda saptanması nedeni ile bu bakterinin de bölgemizde rutin dışkı kültüründe araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

4) *Campylobacter* kökenlerinde ofloksasine direnç oranı oldukça yüksek bulunmuş, trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin ve eritromisine dirençli köken saptanmamıştır. İzole edilen *Campylobacter* türleri için antibiyotik duyarlılık testi yapılmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

ÖZET

Amaç ve Hipotez: Gastroenterit; tüm dünyada oldukça sık görülen, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gastroenteritlerde etkenin belirlenmesi ve tedavinin antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre belirlenmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmasının yanı sıra antibiyotik kullanım politikasını belirleyeceğinden önem taşımaktadır. Bu çalışmada hastanemize başvuran olgularda akut gastroenterit nedeni olan başlıca bakteriyel ve viral etkenlerin sıklığının, yaş ve aylara göre dağılımının, antibiyotiklere direnç durumunun saptanması, bölgemizdeki gastroenteritli hastalara yaklaşımda yol gösterecek verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma 1 Ocak 2007-15 Şubat 2008 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır. Gastroenterit semptomları bulunan 200 olgu ve kontrol grubunu oluşturmak üzere semptomsuz hastalardan alınan 80 dışkı örneği incelenmiştir. Alınan örneklerde kültür ile *Campylobacter* türleri, *Aeromonas* türleri, *Yersinia enterocolitica*, EHEC, *V. cholerae*, *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri, immünokromatografik yöntem ile rotavirüs ve adenovirüs antijenleri (VIKIA Rota-Adeno, BioMérieux) araştırılmıştır. *Campylobacter* kökenleri klasik yöntemler, API Campy (BioMérieux) ticari kiti ve polimeraz zincir reaksiyonu ile tanımlanmıştır.

Bulgular: Gastroenterit ön tanılı olgulardan alınan dışkı örneklerinin kültüründe dokuz (% 4,5) *Campylobacter jejuni*, beş (% 2,5) *Salmonella* spp. saptanmış, *Aeromonas* spp., *Yersinia enterocolitica*, enterohemorajik *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* üretilmemiştir. Bu grupta 22 (% 11) örnekte rotavirüs, üç (% 1,5) örnekte adenovirüs antijeni saptanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan 80 olguda aranan patojenlerin hiçbirine rastlanmamıştır. *Campylobacter jejuni* kökenlerinde E-test yöntemi ile ofloksasine direnç % 56 oranında tespit edilirken, test edilen diğer antibiyotiklere (trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin, eritromisin) dirençli köken saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda araştırılan gastroenterit etkenleri arasında ilk sırayı alan rotavirüsler, çocukların yanı sıra erişkinlerde de en sık görülen etken olmuştur. *Campylobacter jejuni*'nin en sık saptanan bakteriyel etken olması nedeni ile bölgemizde rutin dışkı kültüründe bu bakterinin de araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Campylobacter* türleri, Gastroenterit, *Salmonella* türleri, rotavirüs, PZR.

Yazışma Adresi : Dr. Vesile YAZICI
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN
Tel: (+90) (256) 444 12 56 / 517
E-posta: vesileyazici@yahoo.com

INVESTIGATING AGENTS OF GASTROENTERITIS IN STOOL SPECIMENS

SUMMARY

Aim and hypotesis: Gastroenteritis is a major common worldwide public health problem. The fact that the complicating factors of gastroenteritis are determined and the treatment is determined depending on the results of antibiotic sensitivity testing is of great importance in improving mortality and morbidity, as well as in establishing the antimicrobial therapeutic regimen. The present study is aimed at determining the prevalence of major acute gastroenteritis, distribution by age and months, and resistance to antibiotics in those admitted to our hospital, and obtaining the data concerned as a basis for approaching the patient with gastroenteritis.

Method: In the study was accomplished Laboratory of Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, between 1th January 2007- 15th February 2008. We examined samples of stool from 200 subjects with the symptoms of gastroenteritis and 80 samples from those without gastroenteritis as controls, In the samples obtained, the species of *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Yersinia enterocolitica*, EHEC, *V. cholerae*, *Shigella*, *Salmonella* were investigated using culture, and rotavirus and adenovirus antigens by immunochromatographic method. The strains of *Campylobacter* were identified using traditional methods (VIKIA Rota-Adeno, BioMérieux), API Campy commercial kit (BioMérieux), and polymerase chain reaction.

Result: *Campylobacter jejuni* was found in nine (4,5%) and *Salmonella* spp. in five (2,5%) of the culture specimens from those with gastroenteritis, but no *Aeromonas* spp., *Yersinia enterocolitica*, Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* were detected. In this group we found antigens of rotavirus in 22 and adenovirus in three specimens. No

fastidious organisms were found in any of the controls. Ofloxacin susceptibility of *C. jejuni* strains by E-test method was 56 percent, whereas no resistance to any other antibiotics tested was found.

Conclusion: Rotaviruses, the most investigated among the gastroenteritis factors in our study, are the most common in children, as well as in adults. As *C. jejuni* is the most commonly detected bacterial agent, we believe that *Campylobacter* species must also be investigated in routine stool culture.

Keywords: *Campylobacter* spp., Gastroenteritis, *Salmonella* spp., rotavirus, PCR.

Correspondence Author: Dr. Vesile YAZICI

Adnan Menderes University, Faculty of Medicine

Department of Microbiology and Clinical Microbiology, AYDIN.

Tel: (+90) (256) 444 12 56 / 517

E-mail: vesileyazici@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Blaser M, Allos BM. *Campylobacter jejuni* and Related Species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious diseases, 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2: 2548-55.
2. Wit MAS, Hoogenboom-Verdegaal AMM, Goosen ESM. A population-based longitudinal study on the incidence and disease of gastroenteritis and *Campylobacter* and *Salmonella* infection in four regions of the Netherlands. Eur J Epidemiol 2000; 16: 713-18.
3. Subekti D, Lesmana M, Tjaniadi P, Safari N, Frazier E, Simanjuntak C, Komalarini S, Taslim J, Campbell J R, Oyofa BA. Subekti Incidence of Norwalk-like viruses, rotavirus and adenovirus infection in patients with acute gastroenteritis in Jakarta, Indonesia. FEMS Immunol Med Microbiol 2002; 33: 27-33.
4. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. Lancet 2004; 363: 641-53.
5. Buke M. İnfeksiyöz gastroenteritler. Yüce A, Çakır N (ed.ler). Hastane İnfeksiyonları, Birinci baskı. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003: 183-90.
6. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger PC, Woods W. Infections of the Gastrointestinal Tract. In: Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger PC, Woods W (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. Philadelphia: Lipincott Company, 2006: 79-82.
7. Günseren F. Erişkinde akut infeksiyöz ishaller ve tedavileri. Ankem derg 2003; 17(3): 225-28.
8. Öztürk R. Reovirüsler-Calisivirüsler-Enterik Adenovirüsler. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (ed.ler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1226-39.

9. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni*-an emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 28-35.
10. Taylor BV, Williamson J, Luck J, Coleman D, Jones D, McGregor A. Sensitivity and spesifity of serology in determining recent acute *Campylobacter* infection. *Intern Med J* 2004; 34: 250-58.
11. Guerrant RL, Steiner TS. Principles and syndromes of enteric infection. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). *Principles and Practice of İnfectious diseases*, 6th ed. Philadelphia, Pennslvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 1: 1215-31.
12. Öztürk R. Akut infeksiyöz ishaller. www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/pdfs/31/3114RO.pdf. 10.03.2008
13. Ulutan F. İnfeksiyöz ishaller. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (ed.ler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 745-50.
14. Demirtürk N. Akut ishallerin değerlendirilmesi: 2 yıllık izlem. *Ankem Derg* 2004; 18(1): 24-27.
15. Tabak F. Erişkinlerde görülen akut gastroenteritlerin epidemiyolojisi ve etkenler. <http://www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/bb07.htm> - 12k/ 10.10.2007.
16. Büke AÇ, Karakartal G, Tünger A. 1996-1998 yılları yaz dönemindeki ishallerde *Salmonella* ve *Shigella* prevalansı ve antimikrobik duyarlılıkları. *İnfek Derg* 1999;13(3): 355-57.
17. Öner N, Altıay S, Vatansever Ü, Oktun M, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Trakya Bölgesinde Hastaneye Yatan İshallerde Çocuklarda İnfeksiyon Etkenleri Diğer Bölgelerden Farklılık Gösteriyor mu? *Çocuk Derg (Logos)* 2003; 3(3): 195-99.
18. Diniz-Santos DR, Silva LR, Silva N. Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children The Brazilian. *J Infect Dis* 2006; 10(3): 217-27.
19. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemot* 2006; 58: 243-55.
20. Crushell E, Harty S, Sharif F, Bourke B. Enteric *Campylobacter*: Purging Its Secrets?. *Pediatr Res* 2004; 55: 3-12.
21. Snelling WJ, Moore JE, McKenna JP, Lecky DM, Dooley JS. Bacterial-protozoa interactions; an update on the role these phenomena play towards human illness. *Microbes Infect* 2006; 8(2): 578-87.

22. Taylor DN, Blaser MJ. *Campylobacter* infections. In: Evans AS, Brachman PS (eds). Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control, 2th ed. Newyork and London: Plenum Medical Book Company, 1991: 151-60.
23. Trachoo N. *Campylobacter jejuni*: An emerging pathogen. Songklanakarin J Sci Technol 2003; 25(1): 141-57.
24. Ketley JM. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. Microbiol 1997; 143(1): 5-21.
25. Vandamme P, Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J. Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter* and *Wolinella* taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen. nov. Int J Syst Bacteriol 1991; 41: 88-103.
26. Penner JL. *Campylobacter*, *Helicobacter* and related spiral bacteria. In: Balows A, Hausler JRWJ, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). Manual of Clinical Microbiology, 5th ed. Massachusetts: Washington DC, 2005: 402-10.
27. Nachamkin I, Yang XH. Local Immune Responses to the *Campylobacter* Flagellin in Acute *Campylobacter* Gastrointestinal Infection. J Clin Microbiol 1992; 509-11.
28. Penner JL. The Genus *Campylobacter*: a Decade of Progress. Clin Microbiol Rev 1988; 1(2): 157-72.
29. Walker RI, Caldwell BM, Lee EC, Guerry P, Trevor JT, Ruiz-palacios GM. Pathophysiology of *Campylobacter* Enteritis. Microbiol Rev 1986; 81-94.
30. Wassenaar TM. Toxin production by *Campylobacter*. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 466-76.
31. Konkel ME, Monteville MR, Rivera-Amill V, Joens LA. The pathogenesis of *Campylobacter jejuni*-mediated enteritis. Curr Issues Intest Microbiol 2001; 2: 55-71.
32. Al-Mahmeed A, Senok AC, Ismaeel AY, Bindayna KM, Tabbara KS, Botta GA. Clinical relevance of virulence genes in *Campylobacter jejuni* isolates in Bahrain. J Med Microbiol 2006; 55: 839-43.
33. Carvalho ACT, Ruiz-Palacios GM, Ramos-Cervantes P, Cervantes LE, Jiang X, Pickering LK. Molecular characterization of invasive and noninvasive *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates. J Clin Microbiol 2001; 39: 1353-59.
34. Purdy D, Cawthraw S, Dickinson JH, Newell DG, Park SF. Generation of a superoxide dismutase (SOD)-deficient mutant of *Campylobacter coli*: evidence for the

- significance of SOD in *Campylobacter* survival. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65(6): 2540–46.
- 35.** Pesci EC, Cottle DL, Pickett CL. Genetic, enzymatic, and pathogenic studies of the iron superoxide dismutase of *Campylobacter jejuni*. *Infect Immün* 1994; 62: 2687-94.
- 36.** Blaser MJ, Smith PF, Repine JE, Joiner HKA. Pathogenesis of *Campylobacter fetus* infections. Failure of encapsulated *Campylobacter fetus* to bind C3b explains serum and phagocytosis resistance. *J Clin Invest* 1988; 81(5): 1434-44.
- 37.** Kapperud G, Skjerve E, BEAN NH, Ostroff SM, Lassen J. Risk Factors for Sporadic *Campylobacter* Infections: Results of a Case-Control Study in Southeastern Norway. *J Clin Microbiol* 1992; 30(12): 3117-21.
- 38.** Erdem B. *Campylobacter ve Helicobacter*. Ustaçelebi S, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö (ed.ler). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Şti, 1999: 531-40.
- 39.** Cawthraw SA, Feldman RA, Sayers AR, Newell DG. Long-term antibody responses following human infection with *Campylobacter jejuni*. *Clin Exp Immunol* 2002; 130(1): 101-06.
- 40.** İsmail TF, Wasfy MO, Buhari AO, Mansour MM, El-Berry H, Churilla AM, Eldin S, Peruski LF. Evaluation of Antibodies Reactive with *Campylobacter jejuni* in Egyptian Diarrhea Patients. *Clin and Diagn Lab Immun* 1997; 4(5): 536-39.
- 41.** Moore JE, Corcoran D, Dooley JS, Fanning S, Lucey B, Matsuda M, McDowell DA, Mégraud F, Millar BC, O'Mahony R, O'Riordan L, O'Rourke M, Rao JR, Rooney PJ, Sails A. *Campylobacter*. Whyte P *Vet Res* 2005; 36(3): 351-82.
- 42.** Lambert ME, Schofield PF, Ironside AG, Mandal BK. *Campylobacter colitis*. *Br Med J* 1979; 1(6167): 857-59.
- 43.** Tee W, Mijch A. *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1): 91-6.
- 44.** Hu L, Bray MD, Osorio M, Kopecko DJ. *Campylobacter jejuni* induces maturation and cytokine production in human dendritic cells. *Infect Immün* 2006; 74(5): 2697-705.

45. Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. Incidence of *Campylobacteriosis* among patients with AIDS in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(6): 598-602.
46. Gun-Munro J, Rennie RP, Thornley JH, Richardson HL, Hodge D, Lynch J. Laboratory and clinical evaluation of isolation media for *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 2274-77.
47. Endtz HP, Ruijs GJ, Zwinderman AH, van der Reijden T, Biever M, Mouton RP. Comparison of six media, including a semisolid agar, for the isolation of various *Campylobacter* species from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1007-10.
48. Nachamkin I. *Campylobacter* and *Arcobacter*. In: Murray PR, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*, 8th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 2003: 902-11.
49. Gençer B, Zarakoğlu P, Kılıç S, Yurdakök K, Güvener E. *Campylobacter jejuni* izolasyonunda kullanılan üç selektif besiyerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bült* 2001; 35(1): 45-52.
50. Gilchrist MJ, Grewell CM, Washington JA. Evaluation of media for isolation of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* from fecal specimens. *J Clin Microbiol* 1981; 14: 393-395.
51. Agulla A, Merino FJ, Villasante PA, Saz JV, Díaz A, Velasco AC. Evaluation of four enrichment media for isolation of *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 1987; 25(1): 174-75.
52. Steele TW, McDermott SN. The use of membrane filters applied directly to the surface of agar plates for the isolation of *Campylobacter jejuni* from feces. *Pathology*, 1984; 16(3): 263-65.
53. *Campylobacter* infection case definition summary Public Health Laboratory Network case definitions. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-phlncd-campylobacter.htm/05.08.2007>
54. Barot MS, Bokkenheuser VD. Systematic investigation of enrichment media for wildtype *Campylobacter jejuni* strains. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 77-80.
55. Nachamkin I, Barbagallo S. Culture confirmation of *Campylobacter* spp. by latex agglutination. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 817-18.

56. Hodinka RL, Gilligan PH. Evaluation of the campyslide agglutination test for confirmatory identification of selected *Campylobacter* species. J Clin Microbiol 1988; 26: 47-49.
57. Lior H, Woodward DL, Edgar JA, Laroche LJ, Gill P. Serotyping of *Campylobacter jejuni* by slide agglutination based on heat-labile antigenic factors. J Clin Microbiol 1982; 15: 761-68.
58. Frost JA, Oza AN, Thwaites RT, Rowe B. Serotyping Scheme for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Based on Direct Agglutination of Heat-Stable Antigens. J Clin Microbiol 1998; 36(2): 335-39.
59. McKay D, Fletcher J, Cooper P, Thomson-Carter FM. Comparison of Two Methods for Serotyping *Campylobacter* sp. J Clin Microbiol 2001; 39(5): 1917-21.
60. Barton C, Ng LK, Tyler SD, Clark CG. Temperate Bacteriophages Affect Pulsed-Field Gel Electrophoresis Patterns of *Campylobacter jejuni*. J Clin Microbiol 2007; 45(2): 386-91.
61. Gilpin B, Cornelius A, Robson B, Boxall N, Ferguson A, Nicol C, Henderson T. Application of Pulsed-Field Gel Electrophoresis To Identify Potential Outbreaks of *Campylobacteriosis* in New Zealand. J Clin Microbiol 2006; 44: 406-12.
62. Hanninen ML, Perko-makela PI, Pitkala A, Routen H. A Three-year study of *Campylobacter jejuni* genotypes in humans with domestically acquired infections and in chicken samples from the Helsinki Area. J Clin Microbiol 2000; 38(5): 1998-2000.
63. Ribot EM, Fitzgerald C, Kubota K, Saminathan B, Barrett TJ. Rapid Pulsed-Field Gel Electrophoresis Protocol for Subtyping of *Campylobacter jejuni*. J Clin Microbiol 2001; 39(5): 1889-94.
64. Fitzgerald C, Helsel LO, Nicholson MA, Olsen SJ, Swerdlow DL, Flahart R, Sexton J, Fields PI. Evaluation of methods for subtyping *Campylobacter jejuni* during an outbreak involving a food handler. J Clin Microbiol 2001; 39(7): 2386-90.
65. Djordjevic SP, Unicomb LE, Adamson PJ, Mickan L, Rios R. Australian *Campylobacter* Subtyping Study Group. Clonal complexes of *Campylobacter jejuni* identified by multilocus sequence typing are reliably predicted by restriction fragment length polymorphism analyses of the *flaA* gene. J Clin Microbiol 2007; 45(1): 102-08.
66. Kärenlampi R, Rautelin H, Schönberg-Norio D, Paulin L, Hänninen ML. Longitudinal study of Finnish *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates from humans, using

- multilocus sequence typing, including comparison with epidemiological data and isolates from poultry and cattle. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73(1): 148-55.
67. Thakur S, Morrow WE, Funk JA, Bahnson PB, Gebreyes WA. Molecular epidemiologic investigation of *Campylobacter coli* in swine production systems, using multilocus sequence typing. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(8): 5666-69.
68. Best EL, Fox AJ, Frost JA, Bolton FJ. Identification of *Campylobacter jejuni* multilocus sequence type ST-21 clonal complex by single-nucleotide polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2004; 42(6): 2836-39.
69. Boswell TC. Serological cross reaction between *Legionella* and *Campylobacter* in the rapid microagglutination test. *J Clin Pathol* 1996; 49(7): 584-86.
70. Aarestrup FM, Enberg J. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. *Vet Res* 2001; 33(3-4): 311-21.
71. Gibreel A, Trach DM, Nonaka L, Ngo TM, Connell SR, Taylor DE. Incidence of antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* isolated in Alberta, Canada from 1999 to 2002, with special reference to tet(O)-mediated tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(9): 3442-52.
72. Holt PE. Role of *Campylobacter* sp. in human and animal disease: a review. *J R Soc Med* 1981; 74(6): 437-40.
73. Peterson MC. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* infections in adults. 1994; 161(2): 148-52.
74. Vogt RL, Little AA, Patton CM, Barrett TJ, Orciari LA. Serotyping and serology studies of *Campylobacteriosis* associated with consumption of raw milk. *J Clin Microbiol* 1984; 20(5): 998-1000.
75. Moore JE, Corcoran D, Dooley JS, Fanning S, Lucey B, Matsuda M, McDowell DA, Mégraud F, Millar BC, O'Mahony R, O'Riordan L, O'Rourke M, Rao JR, Rooney PJ, Sails A. *Campylobacter*. Whyte P *Vet Res* 2005; 36(3): 351-82.
76. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Peter Gerner-Smidt P, Nachamkin I, Quinolone and Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance Mechanisms and Trends in Human Isolates. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(1): 24-34.
77. Hasçelik G. *Campylobacter* Türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (ed.ler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 1638-48.

- 78.** Trust TJ, Chipman DC. Clinical involvement of *Aeromonas hydrophila*. CMA J 1979; 120: 942-46.
- 79.** Janda JM. Recent advances in the study of the taxonomy, pathogenicity, and infectious syndromes associated with the genus *Aeromonas*. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 397-410.
- 80.** Vila J, Ruiz J, Gallardo F, Vargas M, Solert L, Figueras MJ, Gascon J. *Aeromonas* sp. and Traveler's Diarrhea: Clinical Features and Antimicrobial Resistance. Emerg Infect Dis 2003; 9(5): 522-25.
- 81.** Steinberg JP, Del Rio C. Other gram-negative and gram-variabl bacilli. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious diseases, 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2751-68.
- 82.** Yalçın AN. *Aeromonas* ve *Plesiomonas*. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (ed.ler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 1636-38.
- 83.** Erdem B. *Aeromonas* ve *Plesiomonas*. Ustaçelebi S, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö (ed.ler). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Şti, 1999: 527-31.
- 84.** Baylan O, Yılmaz S. İntestinal ve ekstraintestinal infeksiyonların bir etkeni: *Aeromonas*. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 262-72.
- 85.** Janda JM, Abbott SI. Evolving Concepts Regarding the Genus *Aeromonas*: An Expanding Panorama of Species, Disease Presentations, and Unanswered Questions. Clin Infect Dis 1998; 27: 332-44.
- 86.** Subashkumar R, Thayumana T, Vivekanandhan G, Lakshmanaperumalsamy P. Occurence of *Aeromonas hydrophila* in acute gastroenteritis among children. Indian J Med Res 2006; 123: 61-66.
- 87.** Trower CJ, Abo S, Majeed KN, von Itzstein M. Production of an enterotoxin by a gastro-enteritis-associated *Aeromonas* strain. J Med Microbiol 2000; 49(2): 121-26.
- 88.** Abbott SL. *Aeromonas*. In: Murray PR, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. Washington DC: American Society for Microbiyology, 2003: 701-05.
- 89.** Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. Clin Microbiol Rev 1997; 10(2): 257-76.

90. 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(2): 220-29.
91. Butler T, Dennis DT. *Yersinia* species including plague. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious diseases, 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2: 2691-01.
92. Ural O. *Yersinia* türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (ed.ler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 1602-18.
93. Baylan O, Abaslı HE. *Yersinia enterocolitica* infeksiyonları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 232-47.
94. Slome SB, Black RE. *Yersinia enterocolitica* infections. In: Evans SA, Brachman PS (eds). Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control, 2th ed. New York and London: Plenum Medical Book Company, 1991: 819-32.
95. Metchock B, Lonsway DR, Carter GP, Lee LA, McGowan JE. *Yersinia enterocolitica*: a frequent seasonal stool isolate from children at an urban hospital in the southeast United States. J Clin Microbiol 1991; 29(12): 2868-69.
96. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 142-201.
97. Iijima Y, Tanakaa S, Mikib K, Kanamoric S, Toyokawad M, Asarid S. Evaluation of colony-based examinations of diarrheagenic *Escherichia coli* in stool specimens: low probability of detection because of low concentrations, particularly during the early stage of gastroenteritis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 303-08.
98. Ekşi F, Karslıgil T, Bayram A. Çocukluk yaş grubu ishallerinde *Escherichia coli* O157:H7'nin araştırılması. Van Tıp Derg 2007; 14(1): 15-18.
99. Töreci K. *Escherichia* türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (ed.ler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 1564-75.
100. Caprioli A, Morabito S, Brugère H, Oswald E. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. Vet Res 2005; 36(3): 289-311.

101. Hunt CM, Harvey JA, Youngs ER, Irwin ST, Reid TM. Clinical and pathological variability of infection by enterohaemorrhagic (Vero cytotoxin producing) *Escherichia coli*. J Clin Pathol 1989; 42(8): 847-52.
102. Taş E, Ardiç N. Akut gastroenteritli olgularda termofilik *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7 ve rotavirüs sıklığı. Klimik Derg 2004; 17(3): 186-90.
103. Robins-Browne RM, Hartland EL. Advances in Pediatric Gastroenterology and Hepatology, *Escherichia coli* as a of diarrhea. J Gast Hep 2002; 17: 467-75.
104. Yıldız Ç, Öztürk C, Emekdaş G. Gastroenteritli olgularda *Escherichia coli* o157:H7 serotipinin araştırılması. İnfek Derg 1998; 19(2): 189-92.
105. Erdem B. *Enterobacteriaceae*. Ustaçelebi S, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT. Tümbay E, Mete Ö (ed.ler). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Şti, 1999: 471-517.
106. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirüs infection in adults. Lancet Infect Dis 2004; 4: 91-99.
107. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirüs. Emerg Infect Dis 1998; 4(4): 561-70.
108. Öztürk R. Reovirüs ailesi ve diğer Gastroenterit virüsleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (ed.ler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 1564-75.
109. Ustaçelebi Ş, Rotavirüsler, Alaçam R. Gastroenterit Etkeni Diğer Virüsler. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö (ed.ler). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 973-81.
110. Serter D, Reovirüsler ve Diğer Viral Gastroenterit Etkenleri. Serter D (ed). Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları, Birinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1997: 244-51.
111. Ramani S, Kang G. Burden of disease & molecular epidemiology of group A rotavirüs infections in India. Indian J Med Res 2007; 125(5): 619-32.
112. Yarkın F. Rotavirüsler. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (ed.ler). 3. Ulusal Viroloji Kongresi, Kongre özet kitabı, Uludağ: 9-13 aralık 2007; 92-96.
113. Kang G. Rotavirüs vaccines. Indian J Med Microbiol 2006; 24(4): 252-57.
114. Swenson PD, Wadell G, Allard A, Hierholzer JC. Adenoviruses. In: Murray PR, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical

- Microbiology, 8th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 2003: 1404-18.
- 115.** Fong TT, Lipp EK. Enteric virüses of humans and animals in aquatic environments: health risks, detection, and potential water quality assessment tools. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005; 69(2): 357-71.
- 116.** Gül M, Mesut Garipardıç, Çırağil P, Aral M, Karabiber H, Güler İ. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs tip 40/41 araştırılması. *Ankem Derg* 2005; 19(2): 64-67.
- 117.** Cukor G, Blacklow NR. Human viral gastroenteritis. *Microbiol Rev.* 1984; 48(2): 157-79.
- 118.** Isenberg HD. Specimen collection transport and handling. In: Isenberg HD (ed). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2th ed. New York: Washington, DC, 2004: 2.1.1-25.
- 119.** York MK. Fecal and Other Gastrointestinal Cultures and Toxin Assays. In: Isenberg HD (ed). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2th ed. New York: Washington, DC, 2004: 3.8.1.1-20.
- 120.** York MK. Fecal and Other Gastrointestinal Cultures and Toxin Assays. In: Isenberg HD (ed). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2th ed. New York: Washington, DC, 2004: 3.17.39.1-40.1.
- 121.** Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, Larivière LA. Role of the beta-lactamase of *Campylobacter jejuni* in resistance to beta-lactam agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(5): 813-18.
- 122.** De Medici D, Croci L, Delibato E, Di Pasquale S, Filetici E, Toti L. Evaluation of DNA extraction methods for use in combination with SYBR green I real-time PCR to detect *Salmonella enterica* serotype enteritidis in poultry. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69(6): 3456-61.
- 123.** Wang G, Clark CG, Taylor TM, Pucknell C, Barton C, Price L, Woodward DL, Rodgers FG. Colony multiplex PCR assay for identification and differentiation of *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, and *C. fetus subsp. fetus*. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4744-47.

124. Linton D, Lawson AJ, Owen RJ, Stanley J. PCR detection, identification to species level, and fingerprinting of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* direct from diarrheic samples. *J Clin Microbiol* 1997; 35(10): 2568-72.
125. Clinical Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial susceptibility Testing for bacteria that grow aerobically, CLSI Document M100-S15, CLSI, Wayne, PA (2005).
126. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ. Akut ishalle başvuran beş yaşındaki çocuklarda dışkıdan izole edilen patojenler. *İnfek Derg* 2003; 17(2): 159-61.
127. Oyofe B, Lesmana M, Subekti D, Tjaniadia P, Wit Larasatia W, Maily Putria M, Cyrus H, Simanjuntak CH, Narain H, Punjabia NH, Santosob W, Muzahare, Sukarmaf, Sriwatig, Sarumpaeth S, Abdi M, Tjindij R, Ma'anik H, Sumardiatil A, Handayanim H, Campbella JR, Alexandera WK, Beecham JB, Corwina AL. Surveillance of bacterial pathogens of diarrhea disease in Indonesia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 227-34.
128. Olesen B, Neimann J, Böttiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, Helms M, Scheutz F, Olsen KE, Krogfelt K, Petersen E, Mølbak K, Gerner-Smidt P. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. *J Clin Microbiol* 2005; 43(8): 3636-41.
129. Kanan B, Akşit F. Akut gastroenteritli olgularda *Campylobacter* sıklığının araştırılması. *İnfek Derg* 2003; 17(1): 11-14.
130. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* 2004; 363: 641-53.
131. Svraka S, Duizer E, Vennema H, de Bruin E, van der Veer B, Dorresteijn B, Koopmans M. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in The Netherlands from 1994 through 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45(5): 1389-94.
132. Youssef M, Shurman A, Bougnoux ME, Rawashdeh M, Bretagne S, Strockbine N. Bacterial, viral and parasitic enteric pathogens associated with acute diarrhea in hospitalized children from northern Jordan. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 28: 257-63.
133. Frenzen PD. Mortality Due to Gastroenteritis of Unknown Etiology in the United States Economic Research Service, United States Department of Agriculture, Gastroenteritis of Unknown Etiology. *J Infec Dis* 2003; 187(1): 441-52.

134. <http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/temel2004/tablo29.htm/04.06.2008>.
135. Ateş-Yılmaz A, Tuğrul HM. Edirne’de ishal etkenleri arasında *Campylobacter* türlerinin yerinin ve antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması. İnfek Derg 2005; 19(1): 53-59.
136. Black RE, De Romana GL, Brown KH, Bravo N, Bazalar OG, Kanashiro HC. Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in huascar, Peru. A J Epidemiol 1989; 129(4): 785-99.
137. Albert MJ, Faruque AS, Faruque SM, Sack RB, Mahalanabis D. Case-control study of enteropathogens associated with childhood diarrhea in Dhaka, Bangladesh. J Clin Microbiol 1999; 37(11): 3458-64.
138. Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barré Syndrome. Clin Microbiol Rev 1998; 11(3): 555-67.
139. Taylor DE, Courvalin P. Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* species. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32(8): 1107-12.
140. Allos, BM. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. Clin Infect Dis 2001; 32: 120-06.
141. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human *Campylobacteriosis* in developing countries. Emerg Infect Dis 2002; 8(3): 237-44.
142. Haşçelik G, Akyon Y, Diker S, Berkman E. *Campylobacter* enteritis among Turkish children. J Islam Academ Scienc 1989; 2(3): 201-03.
143. Arslantürk A, Zarakoğlu P, Güvener E. Çocuk yaş grubu akut enterokolit olgularında *Escherichia coli* O157:H7 serotipinin araştırılması. Klimik Derg 1997; 10(3): 122-24.
144. Yıldırım MS, Fazlı ŞA. Kayseri ve yöresinde bakteriyolojik kültür için gönderilen dışkı örneklerinde *Campylobacter*’lerin izolasyon ve identifikasyonu. İnfek Derg 1998; 12(3): 17-22.
145. Zarakoğlu P, Akbaş E, Levent B, Gözalan A. İshalli hastalardan izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı. Flora Derg 1999; 4(3): 190-94.
146. Zarakoğlu P, Levent B, Gözalan A. İshalli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. Flora İnfek Hast Klin Mikrobiyol Derg 1999; 4(1): 64-67.

- 147.** Ögünç D, Çolak D, Tuncer D, Öngüt G, Sayğan MB, Er D, Ergin Ç, Gültekin M, Mutlu G. Akut ishalleri 0-6 yaş grubu çocuk dışkılarında enteropatojenlerin aranması. T Parazit Derg 2000; 24(3): 268-73.
- 148.** Çelik N. Çocuklarda gastroenterit etkeni olarak *Campylobacter*, *Yersinia* ve *Aeromonas* cinsi bakteriler. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı, 2001.
- 149.** Aydemir Ş, Göksel S, Çilli F, Tünger A, Özinel MA. Gastroenterit etkeni bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. <http://www.klimik.org.tr/dergi/download.asp?ID=388/01.16.08>
- 150.** İnan N, Erdoğan H, Genç L, Bal Ç, Gürler N. Dışkı örneklerinde lökosit varlığı ile kültür uyumunun araştırılması. Klimik derg 2003; 16(3): 126-29.
- 151.** Özkan A. Çocukluk çağı akut gastroenterit olgularında etiyolojik ajanların belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2005.
- 152.** Öngen B, Nazik H, Kaya I. Rutin dışkı kültürlerinde üretilen *Campylobacter* türleri ve antibiyotik duyarlılıkları: 5 yıllık sonuçların değerlendirilmesi. Ankem Derg 2007; 21(1): 37-41.
- 153.** Gascón J, Vargas M, Schellenberg D, Urassa H, Casals C, Kahigwa E, Aponte JJ, Mshinda H, Vila J. Diarrhea in children under 5 years of age from Ifakara, Tanzania: a case-control study. J Clin Microbiol 2000; 38(12): 4459-62.
- 154.** De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinjé J, van Leusden F, Bartelds AI, van Duynhoven YT. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. Am J Epidemiol 2001; 154(7): 666-74.
- 155.** Baffone W, Ciaschini G, Pianetti A, Brandi G, Casaroli A, Bruscolini F. Detection of *Escherichia coli* O157:H7 and other intestinal pathogens in patients with diarrhoeal disease. E J Epidemiol 2001; 17: 97-99.
- 156.** Torres ME, Pérez MC, Schelotto F, Varela G, Parodi V, Allende F, Falconi E, Dell'Acqua L, Gaione P, Méndez MV, Ferrari AM, Montano A, Zanetta E, Acuña AM, Chiparelli H, Ingold E. Etiology of children's diarrhea in Montevideo, Uruguay: associated pathogens and unusual isolates. J Clin Microbiol 2001; 39(6): 2134-39.

- 157.** Oyofa BA, Subekti D, Tjaniadi P, Nunung Machpud N, Komalarini S, Setiawan B, C. Simanjuntak C, Punjabi N, Andrew L. Corwin AL, Wasfy M, James R. Campbell JR, Lesmana M. Enteropathogens associated with acute diarrhea in community and hospital patients in Jakarta, Indonesia. *Immun Med Microbiol* 2002; 139-46.
- 158.** Maraki S, Georgiladakis A, Tselentis Y, Samonis G. A 5-year study of the bacterial pathogens associated with acute diarrhoea on the island of Crete, Greece, and their resistance to antibiotics. *E J Epidemiol* 2003; 18: 85-90.
- 159.** Chen SM, Ni YH, Chen HL, Chang MH. Microbiol etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(12): 964-70.
- 160.** Reither K, Ignatius R, Weitzel T, Seidu-Korkor A, Anyidoho L, Saad E, Djie-Maletz A, Ziniel P, Amoo-Sakyi F, Danikuu F, Danour S, Otchwemah RN, Schreier E, Bienzle U, Stark K, Mockenhaupt FP. Acute childhood diarrhoea in northern Ghana: epidemiological, clinical and microbiological characteristics. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 104.
- 161.** Darka Ö. Termofilik *Campylobacter* türleri ile ilişkili gastroenteritlerin tanısında farklı kültür yöntemlerinin karşılaştırılması, izolatların biyokimyasal ve moleküler yöntemlerle tür düzeyinde tanımlanması. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı, 2004.
- 162.** Corry JE, Post DE, Colin P, Laisney MJ. Culture media for the isolation of *Campylobacters*. *Int J Food Microbiol* 1995; 26: 43-76.
- 163.** Maher M, Finnegan C, Collins E, Ward B, Carroll C, Cormican M. Evaluation of culture methods and a DNA probe-based PZR assay for detection of *Campylobacter* species in clinical specimens of feces. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7): 2980-86.
- 164.** Kulkarni SP, Lever JMJ, Logan A, Stanley LJ, Shafi MS. Detection of *Campylobacter* species: a comparison of culture and polymerase chain reaction-based methods. *J Clin Pathol* 2002; 55: 749-53.
- 165.** Schuurman T, de Boer RF, van Zanten E, van Slochteren KR, Scheper HR, Dijk-Alberts BG, Möller AV, Kooistra-Smid AM. Feasibility of a molecular screening method for detection of *Salmonella enterica* and *Campylobacter jejuni* in a routine community-based clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2007; 45(11): 3692-700.

- 166.** Chiu CH, Ou JT. Rapid identification of *Salmonella* serovars in feces by specific detection of virulence genes, *invA* and *invC*, by an enrichment broth culture-multiplex PZR combination assay. J Clin Microbiol 1996; 34: 2619-22.
- 167.** Monteiro LD, Bonnemaïson AV, Petry KG, Bonnet J, Vidal R, Cabrita J, Megraud F. Complex polysaccharides as PZR inhibitors in feces: *Helicobacter pylori* model. J Clin Microbiol 1997; 35: 995-98.
- 168.** Widjojoatmodjo MN, Fluit AC, Torensma R, Verdonk GPH, Verhoef J. The magnetic immüno polymerase chain reaction assay for direct detection of *Salmonellae* in fecal samples. J Clin Microbiol 1992; 30: 3195-99.
- 169.** Nakari UM, A. Puhakka A, Siitonen A. Correct identification and discrimination between *Campylobacter jejuni* and *C. coli* by a standardized hippurate test and species-specific polymerase chain reaction. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008.
- 170.** Huysmans MB, Turnidge JD, Williams JH. Evaluation of API Campy in comparison with conventional methods for identification of thermophilic *Campylobacters*. J Clin Microbiol. 1995; 33(12): 3345-46.
- 171.** Luangtongkum T, Morishita TY, El-Tayeb AB, Ison AJ, Zhang Q. Comparison of antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter* spp. by the agar dilution and the agar disk diffusion methods. J Clin Microbiol 2007; 45(2): 590-94.
- 172.** Gaudreau C, Gilbert H. Comparison of disc diffusion and agar dilution methods for antibiotic susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* and *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemot 1997; 39: 707-12.
- 173.** Oncul O, Zarakolu P, Oncul O, Gur D. Antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter jejuni*: a comparison between Etest and agar dilution method. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45: 69-71.
- 174.** Budak F, Gür D, Dünder V, Gülay Z. *Salmonella* kökenlerinde antibiyotiklere direnç ve genişlemiş spektrumlu beta laktamazların sıklığı. İnfek Derg 2003; 17(2): 189-95.
- 175.** Öngen B. Türkiye’de ishal etkenleri. Ankem Derg 2006; 20(Ek 2): 122-34.

Ek-1 Hasta bilgi formu örneği

- Çalışma protokol no:**
- 1- Ad-Soyad:
 - 2- Yaş:
 - 3- Cinsiyet:
 - 4- Meslek:
 - 5- Ev adresi:
 - 6- Telefon No:
 - 7- Riskli bölgelere seyahat öyküsü var mı?
 - a) Var; isimleri:
 - b) Yok
 - 8- Güvenilir olmayan gıdaların tüketimi: (Çiğ etler, yumurta, kabuklu deniz ürünleri, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri veya meyve suları, hamburger, pasta, taze meyve,) veya işlenmemiş su tüketimi (nehir, göl, kuyu vb. sularının içilmesi)
 - a) Var; isimlerini belirtiniz:
 - b) Yok
 - 9- Hasta hayvanlarla temas söz konusu ise lütfen isimlerini yazarak belirtiniz,
 - 10- Toplu Çalışılan/yaşanan Yerlerde (kreş, okul vb.) Diğer Hasta kişilerin Varlığı;
 - 11- Hastanede Yatış Öyküsü:(Süresi)
 - 12- Kullandığınız ilaç varmı? (Antibiyotik, laksatifler ve antineoplastik ilaçlar) Varsa isimlerini ve ne kadar süreyle kullandığınızı belirtiniz;
 - a) yok
 - b) var, isimleri ve süresi;
 - 13- Eşlik eden başka bir hastalık varlığı: (Malignensi, AIDS, geçirilmiş gastrektomi)
 - a) yok
 - b) var, isimleri;
 - 14- Gıda sektöründe ya da bakım evlerinde çalışma öyküsü var mı?
 - a) hayır, çalışmıyorum,
 - b) evet, çalışıyorum.
 - 15- Hastalığın ne zaman ve nasıl başladığı (Ani veya yavaş başlangıç),
 - a) ani başladı
 - b) yavaş yavaş gelişti
 - 16- Semptomların süresi:
 - 17- Dışkıının özellikleri: (Sulu, kanlı, müküslü, yağlı...) bu özelliklerden herhangi biri varsa lütfen belirtiniz.
 - a) sulu
 - b) kanlı
 - c) müküslü
 - d) yağlı
 - e) rengi
 - f) diğerleri
 - 18- Dışkılama sayısı ve çıkarılan dışkı miktarı:
 - Günde kaç kez
 - Miktarı: a) az
 - b) fazla
 - 19- Aşağıdakilerden var olanları işaretleyiniz.

- a) ateş b) sürekli dışkılama isteği (tenezm) c) cerahat

20- Dehidratasyon Bulguları:

- a) Susuzluk, b) taşikardi (çarpıntı), c) ortostatik hipotansiyon,
d) idrar çıkışının azalması, e) letarji, bilinç bulanıklığı, d) azalmış deri turgoru

21- Eşlik Eden Diğer Semptomlar, Sıklıkları ve Şiddeti:

- a) Bulantı, kusma, b) ateş, c) karın ağrısı, kramplar, d) baş ağrısı, e) kas ağrıları, f) bilinç değişiklikleri