

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

İSHALLİ DIŞKI ÖRNEKLERİNDEKİ SON BEŞ  
YILLIK *CAMPYLOBACTER JEJUNİ*  
PREVALANSI  
(2015-2019)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sebile HARMANKAYA

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İbrahim Mehmet Ali ÖKTEM

İZMİR-2021

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

İSHALLİ DIŞKI ÖRNEKLERİNDEKİ SON BEŞ  
YILLIK *CAMPYLOBACTER JEJUNİ*  
PREVALANSI  
(2015-2019)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sebile HARMANKAYA

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b> .....	<b>5</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>6</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>10</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>15</b>
2.1. Tarihçe .....	15
2.2. Sınıflandırma .....	16
2.3. Morfolojik Özellikleri .....	17
2.4. Biyokimyasal Özellikleri .....	17
2.5. Fizyolojik Özellikleri .....	18
2.6. Laboratuvar Tanısı .....	19
2.7. Enfeksiyonun Bulaş Yolları .....	22
2.8. Virulans Faktörleri ve Patogenez .....	23
2.9. Yaptığı Hastalıklar .....	27
<u>2.9.1.</u> Gastrointestinal hastalıklar .....	27
<u>2.9.2.</u> Bağırsak dışı hastalıklar .....	28
2.10. <i>Campylobacter</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi .....	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>31</b>
3.1. Rutin kültür ekim ve değerlendirmesinde kullanılan besiyeri ve ayıraçlar .....	31
<u>3.2.</u> Rutin kültürlerin ekimi ve değerlendirilmesi: .....	33
<u>3.2.1</u> Rutin kültürlerin değerlendirilme basamakları: .....	34
<u>3.3</u> <i>Campylobacter jejuni</i> izolasyonu:.....	35
<u>3.3.1.</u> <i>Campylobacter jejuni</i> kültür değerlendirilmesi ve tanımlama: .....	35
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi.....	36

<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>37</b>
4.1. Demografik Bulgular .....	37
4.2. <i>Campylobacter</i> spp. Kltr Sonuçları.....	39
4.3. <i>Salmonella</i> spp. ve <i>Shigella</i> spp. Kltr Sonuçları.....	42
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>6. NERİLER.....</b>	<b>47</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1</b> Termofilik <i>Campylobacter</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri[33].....	18
<b>Tablo 2</b> <i>Campylobacter jejuni</i> izolasyonu için selektif besiyerlerinde kullanılan antibiyotikler ve inhibitör etkileri[36] .....	20
<b>Tablo 3.</b> Dışkı kültür örneği veren kişilerin demografik verileri ve üreyen patojenler listesi.	37
<b>Tablo 4</b> Dışkı kültürü örneği veren kişilerde etkenlere göre cinsiyet ve mevsim dağılımı....	38
<b>Tablo 5</b> Yaş gruplarına göre kültürde üreyen patojen mikroorganizmaların dağılımı	38
<b>Tablo 6</b> <i>Campylobacter spp.</i> üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı .....	39
<b>Tablo 7</b> <i>Campylobacter jejuni</i> üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı .....	39
<b>Tablo 8</b> Diğer Kampilobakterler üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı.....	40
<b>Tablo 9</b> <i>Campylobacter spp.</i> üreyen örneklerdeki mevsimsel dağılım .....	40
<b>Tablo 10</b> <i>Campylobacter jejuni</i> üreyen örneklerdeki mevsimsel dağılım.....	41
<b>Tablo 11</b> Diğer Kampilobakterler üreyen örneklerde mevsimsel dağılım	41
<b>Tablo 12</b> <i>Salmonella spp.</i> veya <i>Shigella spp.</i> üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı.....	42
<b>Tablo 13</b> <i>Salmonella spp.</i> veya <i>Shigella spp.</i> üreyen örneklerdeki mevsimsel dağılım .....	42
<b>Tablo 14</b> <i>Campylobacter spp.</i> / <i>Salmonella spp.</i> veya <i>Shigella spp.</i> üreyen örneklerdeki yaş ortalamalarının karşılaştırılması .....	43

## KISALTMALAR

<b>CFU</b>	: Koloni oluşturan birimler
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asid
<b>kb</b>	: Kilo baz
<b>rRNA</b>	: Ribozomal Ribonükleik asid
<b>IgA</b>	: İmmunglobülin A
<b>H<sub>2</sub>S</b>	: Hidrojen sulfur
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbon Dioksit
<b>CCDA</b>	: Kömür tozlu sefoperazon deoksikolat agar
<b>hipO</b>	: Hippurikaz
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>LT</b>	: Labil Toksin
<b>CLDT</b>	: Cytolethal Distending toksin
<b>GBS</b>	: Guillain-Barre Sendromu
<b>HIV</b>	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
<b>VRE</b>	: Vankomisin Dirençli Enterekok
<b>TSİ</b>	: Triple Sugar Iron
<b>SS</b>	: Salmonella Shigella
<b>EMB</b>	: Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose
<b>CIN</b>	: Cefsulodin Irganon Novobiosin
<b>TCBS</b>	: Thiosulphate Citrat Bile Salt Sucrose
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences

## **İshalli Dışkı Örneklerindeki Son Beş Yıllık *Campylobacter jejuni* Prevalansı (2015-2019)**

### **ÖZET**

*Campylobacter jejuni*, dünya çapında bakteriyel gastroenterite sebep olan önemli patojen mikroorganizmalardan biridir. *Campylobacter* gastroenteriti genellikle ateş, karın ağrısı ve sadece birkaç gün süren sulu / kanlı ishal semptomları ile ilişkili akut ve kendi kendini sınırlayan bağırsak enfeksiyonu olarak görülür. Nadiren bakteriyemi ve ekstraintestinal enfeksiyonlarla ilişkili olabilecek şiddetli ve uzun süreli hastalık tablolarına neden olabilir. Sıklıkla sporadik vakalar şeklinde gözlenmekle birlikte birçok su ve gıda kaynaklı *Campylobacter jejuni* salgınları da bildirilmiştir. *Campylobacter* izolatlarında dünya çapında terapötik amaçlar için yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı artan direnç akut gastroenterit enfeksiyonların ampirik tedavisinde başarısızlıklara neden olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki ishallerdeki dışkı örneklerindeki *Campylobacter jejuni* prevalansını saptamak ve akut gastroenterit etkenleri arasında önemli bir yeri olan bu patojen mikroorganizma enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı, etkilediği yaş ve cinsiyet grupları hakkında bilgi sahibi olabilmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarına 2015-2019 yılları arasında rutin kültür amaçlı gönderilen ishallerdeki dışkı örneklerinde *Campylobacter jejuni* sıklığı, dışkı kültür sonuçları hastane veri sistemi üzerinden temin edilerek retrospektif olarak araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplamda 16.164 ishali dışkı örneği dahil edildi. *Campylobacter spp.* üreyen toplam 168 örnekten 93'ü *Campylobacter jejuni* olarak tanımlandı. *Campylobacter jejuni* sıklığı tüm örneklerde %0,6 (93) olarak hesaplandı. Toplam 93 kişinin %63,4'ü erkek iken %36,6'sının kadın cinsiyette olduğu saptandı. *Campylobacter jejuni* üreyenlerde cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,052$ ). *Campylobacter jejuni* üreyen toplam 93 örneğin %11,8'i kış , %32,3'ü ilkbahar, %47,3'ü yaz, %8,6'sının ise sonbaharda alındığı saptandı. *Campylobacter jejuni* pozitif olma olasılığının yaz ayında diğer aylara göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak da anlamlı olarak saptandı ( $p=0,001$ ). Toplam 93 *Campylobacter jejuni* izolatının 42 (%45)'si 5 yaş altı çocukların dışkı örneklerinden izole edildi ve üreme görülenlerin yaşları ortalamaları üreme görülmeyenlerin yaşları ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. ( $p$  değeri= 0,001).

**Sonuç:** Çalışmaya dahil edilen toplam 16.164 ishali dışkı örneğinin 93 (%0,6)'ünde *Campylobacter jejuni* izole edilebilmiş olup ülkemizde ve dünyada tahmin edilen sıklığından daha düşük oranda saptanmış olması rutin kültür yöntemlerinin *Campylobacter jejuni* izolasyonunda yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Campylobacter*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter jejuni prevalans*

# **Last Five-Year Prevalence of *Campylobacter jejuni* in Diarrhea Stool Specimens (2015-2019)**

## **ABSTRACT**

*Campylobacter jejuni* is one of the important pathogenic microorganisms causing bacterial gastroenteritis worldwide. *Campylobacter* gastroenteritis appears as an acute and self-limiting infection usually associated with symptoms of fever, abdominal pain and watery/ bloody diarrhea lasting only a few days. Rarely, it may present with severe and prolonged cases that may be associated with bacteremia and extraintestinal infections. Although it is frequently observed as sporadic cases, water and food-borne *Campylobacter jejuni* outbreaks are also observed. Increasing resistance in *Campylobacter* isolates to these antibiotics, which are widely used for therapeutic purposes worldwide, may cause failures in the empirical treatment of these infections.

The aim of this study is to determine the prevalence of *Campylobacter jejuni* in stool samples with diarrhea in the Central Laboratory of Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital and to have information about the seasonal distribution, age and gender group affected by these pathogenic microorganism infections, which have an important place among the agents of acute gastroenteritis.

**Material-Method:** In our study, prevalence of *Campylobacter jejuni* in stool samples with diarrhea, which were sent to Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital Central Laboratory for routine culture between 2015-2019, were retrospectively investigated by obtaining the culture results from the hospital data system.

**Results:** A total of 16,164 diarrheal stool samples were included in the study. *Campylobacter* spp. 93 out of 168 breeding specimens were identified as *Campylobacter jejuni*. The prevalence of *Campylobacter jejuni* was calculated as 0.6 % (93) in all samples. While 63.4 % of the 93 individuals were male, 36.6 % were female. No statistically significant difference was found in terms of gender distribution in those breeding *Campylobacter jejuni* ( $p=0.052$ ). It was determined that 11.8 % of the samples that reproduced *Campylobacter jejuni* were taken in winter, 32.3 % in spring, 47.3% in summer and 8.6 % in autumn. It was also found that the probability of being positive for *Campylobacter jejuni* was higher in summer than in other months, which was statistically significant ( $p=0.001$ ). Forty-two (45%) of 93 *Campylobacter jejuni* isolates were isolated from stool samples of children under 5 years of age, and the mean age of those with growth was statistically significantly lower than the mean age of those without growth. ( $p=0.001$ )

**Conclusion:** *Campylobacter jejuni* was isolated in 93 (0.6%) of 16,164 diarrheal stool samples included in the study, and it was detected at a lower rate than the estimated prevalence in our country and in the world, suggesting that routine culture methods are insufficient for the isolation of *Campylobacter jejuni*.

**Keywords:** *Campylobacter*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter* prevalence

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Campylobacter jejuni* gelişmiş ülkelerde insanlarda akut bakteriyel gastroenteritin en yaygın nedenini oluştururken, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde de önemli gastrointestinal patojen mikroorganizmalardan biridir [2]. Bunun yanısıra hem memelilerin hem de kuşların sindirim sistemlerinde çok sayıda *C. jejuni* hücresi bulunabilmekte ve enfeksiyona neden olabilmektedir [1]. Bu bakterinin insanlara bulaşı, temel olarak çiğ veya az pişmiş tavuk eti, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri, su ve mutfakta yemek hazırlanırken çiğ tavuk yada kanatlı eti ile çapraz kontamine olmuş diğer gıda ürünlerinin tüketimi yoluyla gerçekleşir. *Campylobacter* gastroenteriti genellikle ateş, karın ağrısı ve sadece birkaç gün süren sulu / kanlı ishal semptomları ile ilişkili akut ve kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olarak görülür [1]. Sıklıkla akut gastroenterit kliniği ile karşımıza çıksa da, ülseratif kolit veya crohn hastalığına benzer akut kolit, bakteriyemi, menenjit endokardit, septik artrit, septik abortus, nadir olarak kolosistit, pankreatit ve sistite neden olmaktadır [24]. *Campylobacter* enfeksiyonlarından sonra Guillain Barre sendromu, hemolitik üremik sendrom, interstisyel nefrit, IgA nefropatisi, reaktif artrit, bursit, eritema nodozum gibi geç başlangıçlı, non enfeksiyöz komplikasyonlar da görülebilmektedir [75].

*Campylobacter jejuni* gastroenteriti sıklıkla sporadik vakalar şeklinde gözükmele birlikte gıda kaynaklı enfeksiyonların baskın bir bakteriyel nedenidir. Bunun yanısıra birçok ülkeden bildirilmiş olan su ve gıda kaynaklı *Campylobacter jejuni* enfeksiyonları salgınları da gözlenmektedir [3,4,56].

Su kaynaklı salgınlar, Avrupa, Kuzey Amerika ve başka ülkelerde düzenli olarak rapor edilen belgelenmiş önemli bir sağlık yükü oluşturmaya devam etmektedir. *Campylobacter*, bu salgınların çoğunda katkıda bulunan bir patojen olarak tanımlanmış ve soğuk, ıslak ortamlarda birkaç hafta hayatta kalma ve düşük dozlarda bulaşma kabiliyeti nedeniyle klorsuz yeraltı suyu sistemleri için önemli bir risk oluşturmaktadır.

Danimarka'da bu enfeksiyonun görülme sıklığı son zamanlarda belirgin bir artış göstermiş olup bir çalışmaya göre, ilk kayıtlı su kaynaklı *C. jejuni* salgını kanalizasyon suyunun yer altı suyu rezervine doğrudan karışması sonucu olarak meydana gelmiştir. Nedeni, içme suyu ve klinik örneklerde *C. jejuni* izolatlarının bulunması ile doğrulanmıştır [3].

2011'den 2013'e kadar süren bir çalışmada, Kuzey Polonya'daki çocuklardan, evcil hayvanlardan, kümes hayvanlarından ve yüzey sularından izole edilen *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*' prevalansını ve antimikrobiyal direncini karşılaştırmışlar. Üç yıllık bir çalışma sırasında 1973 numune analiz edilmiş. Toplam 306 örnekte( % 15,5) *Campylobacter*-pozitif örneklerin yüzdesi, örnek türleri arasında% 0'dan (su) % 38.6'ya (2011'de kümes hayvanı eti) farklılık göstermekteydi. *Campylobacter* spp. prevalansı çocuk izolatlarında % 9.6 idi. *Campylobacter jejuni*'nin çeşme sularının % 20 sinde tespit edildiği özellikle vurgulanmıştır. Bu durum olası su kaynaklı salgınlar için zemin hazırlamaktadır [8].

Kore'de yapılan bir çalışmada, 2000-2002 yılları arasında elde edilen patojenik izolatların çiğ tavuk eti ve insan dışkıında *Campylobacter* prevalansı ve ardından antibiyotik direnç profilleri araştırılmıştır. *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*, Kore'deki geleneksel pazarlardan, büyük perakende mağazalardan veya büyük mağazalardan toplanan 923 çiğ tavuk eti örneğinin 570'inde saptanarak %61,8 izolasyon oranı elde edilmiştir. 513 insan dışkı örneğinden ise 15 *Campylobacter* izolatı tespit edilmiştir. *Campylobacter* kontaminasyonunun, büyük perakende mağazalar ve büyük mağazalarda satılanlara göre geleneksel pazarlarda satılan çiğ tavuk etlerinde daha şiddetli olduğu görülmüştür. Geleneksel pazarlarda satılan çiğ tavuklarda *Campylobacter* prevalansı mevsimsel değişimlerden önemli ölçüde etkilenirken, diğer yerlerden alınan örnekler mevsimsel değişimlerden daha az etkilenmiştir. *Campylobacter* izolatlarının antibiyotik direnç profillerinde insanlardan alınan klinik örneklerle gıda numunelerinden alınan örneklerle benzerlik gözlenmiştir [6].

*Campylobacter*, çocuklarda akut gastroenteritlerinin tespit edilen en sık bakteriyel sebebidir. Özellikle infant ve erken çocukluk döneminde gözlenirken enfeksiyonun sıklıkla görüldüğü diğer yaş grubu ise 20-40 yaş aralığıdır [89].

Ekvador'da, ishali çocuklarda *Campylobacter* prevalansını ve invitro olarak beş antimikrobialye karşı duyarlılığını araştırılmış, Loja şehrinde iki hastanede ishal şikayeti ile başvuran 7 ay- 9 yaş aralığındaki 253 çocuğun dışkı örnekleri incelenmiştir. İshal etkeni olarak *Campylobacter* spp 16 (%6,3) çocukta saptanmış, en sık *C. jejuni* (%5,1), ardından *C. coli* (%1,2) olarak tanımlanmıştır [7].

Sahra altı Afrika ülkelerinde yapılan bir derlemede beş yaş altındaki *Campylobacter* enfeksiyon sıklığının Kenya 16.4%, Rwanda 15.5% ve Ethiopia 14.5% olduğu raporlanmıştır. Hem çocukluk dönemi hem de erişkinlerde sıklığını, az gelişmiş ülkelerdeki kötü hijyen koşulları, gıda ve su kaynaklarının hayvanlar ve hayvan dışkılarıyla yakın teması nedeniyle zoonotik enfeksiyonların bu bölgelerde yüksek endemik olmasıyla ilişkilendirmişlerdir [91].

Özkan ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada ise ishal şikayeti ile başvuran 501 çocuk hastanın dışkı örneklerinde bakteriyolojik, parazitolojik ve virolojik incelemeler yapıldı. En sık saptanan patojen %29,7 oranı ile Rotavirustü ancak bakteriyel etken olarak en sık saptanan %16,4 ile *Campylobacter*'ler idi [90].

Hindistan' da yapılan farklı bir çalışmada ise, Kolkata'da bir kentsel gecekondu mahallesinde ikamet eden sağlıklı ve malnutrisyonlu çocukların mikrobiyom analizleri incelendi. Aynı ortamdaki sağlıklı çocuğa göre malnutrisyonlu çocukların mikrobiyotasında 35 kat daha fazla *Campylobacter* olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, enfeksiyona bağlı inflamasyonun bağırsak emilim bozukluklarında doğrudan etkili bir faktör olabileceğini göstermekte idi [5].

*Campylobacter* enfeksiyonlarının sıklığı sporodik vakalarda bahar ve yaz aylarında artış göstermekte iken salgınlar sıklıkla bahar ve sonbahar aylarında gözlenmektedir [88].

Küresel iklim değişikliğinin, dünyadaki yağış ve sıcaklık modellerini etkileyerek bir dizi bulaşıcı hastalığı ve özellikle *Campylobacter* gibi su ve gıda kaynaklı enfeksiyonların gidişatını da değiştireceği tahmin edilmektedir. Danimarka, Finlandiya, Norveç ve İsveç'te iklim ve kampilobakteriyoz arasındaki ilişki analiz edilen bir çalışmada iklim değişikliklerinin gelecekteki hastalık modelleri üzerindeki etkisini tahmin etmek için ulusal sürveys verilerini kullandıkları çalışmada; *Campylobacter* vakalarının, hastalıktan önceki hafta sıcaklıkta ve özellikle yağışta artışlarla bağlantılı olduğunu göstererek, gıda bulaşma yolunun önemini düşündürdüler. 2080'lerin sonunda yılda yalnızca iklim değişikliklerinden kaynaklanan yaklaşık 6.000 fazla vakayla karşılaşabileceği ve bunun *Campylobacter* vakalarının ikiye katlanmasına sebep olabileceği öngörüsü bu çalışmanın dikkat çeken sonuçlarından olmuştur. Kampilobakteriyozun dünya çapındaki güçlü yükü dikkate alındığında, zamanında halk sağlığı yönetimi ve uyum stratejileri başlatmak için iklim değişikliğinin yerel ve bölgesel etkilerini değerlendirmek önemlidir [13].

Kampilobakteriyozis vakalarının klinik tedavisi için tercih edilen birincil antibiyotikler makrolidlerdir. Florokinolonlar da geniş spektrumları sayesinde, enterik patojenlere karşı yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Tedavide kullanılacak alternatif antibiyotikler tetrasiklinler ve gentamisindir. Bununla birlikte, *Campylobacter* izolatlarında dünya çapında terapötik amaçlar için yaygın olarak kullanılan bu antibiyotiklere karşı artan direnç bu enfeksiyonların ampirik tedavisinde başarısızlıklara neden olabilmektedir [1].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut gastroenterit vakalarından elde edilen klinik izolatlardaki *Campylobacter jejuni*'nin siprofloksasin, tetrasiklin ve eritromisine direnç oluşumunun genetik mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır. Test edilen toplam 152 *C. jejuni* izolatından sırasıyla 113 (%74,3), 38 (%25) ve 9 (%5,9) siprofloksasin, tetrasiklin ve eritromisine dirençli olduğu tespit edilmiştir. Siprofloksasine dirençli izolatların sekans analizi, tüm dirençli suşların (n=113), florokinolona dirençli *Campylobacter*'de en sık gözlemlenen mutasyon olan *gyrA* geninde Thr-86-ile ikamesi taşıdığını gösterdi. Tetrasikline dirençli izolatların tümü (n = 38) *tetO* genini taşımıştır. Tüm eritromisine dirençli izolatlar (n = 9), *C. jejuni*'de makrolid direnci sağlayan en yaygın mutasyon olan 23S rRNA genindeki nokta mutasyonu A2075G'yi barındırdığı tespit edilmiştir [12].

Bir başka çalışmada toplam 111 *Campylobacter jejuni* klinik izolatu ve 10 *Campylobacter coli* izolatu, dokuz antimikrobiyal ajana duyarlılıkları ve agaroz jel elektroforezindeki plazmid profilleri karakterize edilmiştir. *C. jejuni* izolatlarının tamamı kloramfenikol, siprofloksasin, eritromisin, kanamisin ve nalidiksik aside duyarlıydı, ancak % 55'inin tetrasikline dirençli olduğu görülmüş. Plazmidler tetrasikline dirençli izolatların % 82'sinde ve tetrasikline duyarlı *C. jejuni* izolatlarının % 15'inde bulunmuştur. Çalışma tetrasikline dirençli *C. jejuni* izolatlarından elde edilen 50-kb plazmitlerin özdeş olduğunu ortaya koymuştur. [9]

*Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*, dünyada bakteriyel gastroenteritin en yaygın ajanları olarak kabul edilmektedir. Bu mikroorganizmalarla enfeksiyonlar, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri veya *Escherichia coli* 0157: H7 kaynaklı enfeksiyonlardan daha sık meydana gelmektedir. İnsan *Campylobacter* enfeksiyonlarının insidansı, dünya çapında hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli ölçüde artmıştır. Daha da önemlisi, değişken direnç profilleri ile antibiyotiklere dirençli *Campylobacter* suşlarının artışı da dikkat çekmektedir. Antibiyotiklerin, özellikle florokinolonların kanatlı hayvanlarda büyümeyi hızlandırıcı olarak kullanımı bu eğilimi hızlandırmaktadır [11].

Bu projenin amacı, tüm dünyada akut gastroenterit etkenleri arasında önemli bir yeri olan, çeşitli antibiyotik direnç profilleri barındıran *Campylobacter jejuni*'nin, hem ampirik tedavi planına katkı sağlayabilmek hem de yayılımı konusunda önlemler geliştirebilmek adına, ishalleri dışkı örneklerindeki son beş yıllık prevalansını saptamak, enfeksiyonlarının bölgemizdeki mevsimsel dağılımı ile etkilediği yaş ve cinsiyet grupları hakkında bilgi sahibi olabilmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

İnsanlarda *Campylobacter* enfeksiyonu ile ilgili ilk olarak 1886 yılında Theodor Escherich, 'Kolera infantum' diye tanımladığı hastalıktan ölen çocukların dışkısında vibrio benzeri spiral şekilli bakterileri gördüğünden bahsetmiş, ancak bu mikroorganizmayı katı besiyerinde üretemediği için hastalık etkeni olarak düşünmemiştir [14-16].

Smith ve Taylor sığırlarda aborta neden olan bu bakteriyi mikroskopta spiral formda görünmesinden dolayı “*Spirillum*” olarak tanımlamışlardır. Smith ve Taylor çalışma sonuçlarını McFadyean ve Stockman'ın spontan abort vakalarındaki sığır fetüsü ve plasentalardan izole edilmiş mikroorganizma sonuçları ile kıyaslayarak, her iki bakterinin de aynı olduğuna kanaat getirmişler ve bakteriyi *Vibrio fetus* olarak adlandırmışlardır [17].

Jones ve ark, buzağı kısı dizanterisi etkenini mikroorganizma jejunuma yerleştiği için *Vibrio jejuni* olarak adlandırmışlardır. Daha sonra Doyle, domuz dizanterisi etkeninin de *V. coli* olduğunu bildirmiştir [15, 18].

1938 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde çig süt tüketimine bağlı olarak toplam 335 kaside ishal ve karın krampları ile seyreden bir salgının meydana geldiği, etkenin ise *V. jejuni* olduğu bildirilmiştir. E.O.King ise ilk kez termofilik bu bakterinin 42°C'de üredigini ve insanlarda akut enterite neden olduklarını bildirmiştir. Morfolojik yapısının *Vibrio* türlerine oldukça benzediğini ancak biyokimyasal ve antijenik farklılıklarının olduğunu ileri sürmüş ve ‘*vibrio ilişkili*’ bakteri olarak tanımlamıştır [19].

Sebald M. ve Veron M. (1963), bu vibrio benzeri bakterilerin G+C oranının klasik vibriolardan farklı olduğunu gözlemlemiş bu mikroorganizmaların “*Campylobacter: kıvrık bakteri*” olarak adlandırılmasını önermişlerdir. *C.jejuni* ilk defa Dekeyser P. ve arkadaşları (1968 ) tarafından Brüksel’de bulunan St Peter Üniversitesi Hastanesi’ ne ateş ve şiddetli ishal yakınması ile gelen bir kadının önce kanında, sonra dışkısında membran filtrasyon tekniği kullanılarak, izole edilmiştir [14].

Skirrow M.B (1977) filtrasyon tekniğini kullanmadan, kampilobakterler’in dışkıdan kolayca izolasyonunu sağlayan selektif besiyeri ile kültürde üretebilmiştir [93].

## 2.2. Sınıflandırma

*Campylobacter* cinsinin taksonomisi, 1963'te '*Campylobacter*' adını almasından bu yana dramatik bir şekilde değişmiştir. O zamanlar, cins sadece iki türden oluşuyorken şu anda, *Campylobacter*'e atanan taksonlar, altı cinse (*Campylobacter*, *Arcobacter*, *Helicobacter*, *Wolinella* ve *Flexispira*, *Other*) dağılmış 50'den fazla tür içermektedir [21].

Bakterilerin son sınıflandırmasında fenotipik özelliklerden çok, bakteri genomundaki (DNA) yüksek derecede korunmuş dizilerin, özellikle doğal evrimsel gelişimi gösteren 16S rDNA dizilerinin kullanıldığı genotipik yöntemler kullanılmaktadır. Böylece *Campylobacter*'ler ribozomal RNA (rRNA) süper ailesi VI veya Proteobacteria sınıfının epsilon bölümü olarak adlandırılan filogenetik olarak farklı bir grup olarak kabul edilmiştir[21]. Önemli sayıda ortak genotipik ve fenotipik özellik, *Campylobacter* ve *Arcobacter* cinslerini bu grubun diğer üyelerinden ayırır. Bu nedenle, Vandamme ve Ley'in yapmış oldukları çalışma sonucunda filogenetik olarak yakın ilişkili olduklarından *Campylobacter* ve *Arcobacter* cinsleri, *Campylobacteraceae* familyası içerisinde yer almaktadır [23].

Klinik ve çevre örneklerinden yeni *kampilobakter* türlerinin izole edilmesi ile cins içerisine çok sayıda yeni tür ve alt tür ilave edilmiştir olan *Campylobacterler* tek bir genus içerisinde yerleştirilmiş olup genus 17 tür ve 8 alt tür içermektedir. *C.jejuni subsp. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, *C. hyointestinalis*, *C. sputorum biovar sputorum*, *C.sputorum biovar paraureolyticus* ve *C.curvus* insanlardan ve hayvanlardan, gastroenterit etkeni olarak izole edilen türlerdir [22].

### 2.3. Morfolojik Özellikleri

*Campylobacter* türleri Gram negatif, hareketli, 0,5-5 µm uzunlugunda, 0,2-0,9 µm genisliginde, spor olusturmayan, spiral, S, martı kanadı ya da virgöl formunda bakterilerdir. *Campylobacter*'ler monopolar ya da bipolar flagellaları sayesinde, tipik tirbüson benzeri vidalama hareket özelligi gösterirler [24]. Flagella uzunlugunun, tüm bakteri uzunlugunun 2 ya da 3 katı olabilmesi nedeniyle yüksek derecede bir motiliteye sahiptir. Ayrıca kamçısız ya da hareketsiz *Campylobacter* türleri olduğu da bildirilmiştir [25]. *Campylobacter*'ler nem oranı düşük selektif katı besiyerlerinde küçük, düzgün, granüler tarzda, gri bazen de kahverengi rengine degisen, parlak 1-2 mm çapında koloniler olustururlar. Nem oranı yüksek besiyerlerinde ise, 10 mm'ye kadar ulaşabilen çapta, basık, yaygın, düzensiz kenarlı ve grimsi renkte koloniler meydana getirirler. Eski koloniler dumanımsı ve parlak metalik görünümde [25, 26].

### 2.4. Biyokimyasal Özellikleri

*Campylobacter* türleri selenit indirgeyen, indol negatif, katalaz ve sitokrom oksidaz pozitif bakterilerdir. Jelatin ve üreyi hidrolize edemezler, metil red ve Voges Proskauer negatiftir. Lipaz aktiviteleri olmayıp, nitratı indirgerler ve pigment oluşturmazlar [25, 27]. Karbonhidratları oksidatif ve fermentatif olarak biyokimyasal reaksiyonlarda kullanamazlar. Termofilik *Campylobacter* türleri enerji gereksinimlerini glutamin, gulutamik asit, asparjin ve aspartik asit gibi amino asitlerin yıkımından, trikarboksilik asit siklusunun ara ürünlerinden, hidrojenin oksidasyonundan ve fumarattan sağlarlar [25, 28]. Termofilik *Campylobacter* türlerinden ise sadece *C. jejuni*'nin hippuratu hidrolize ettiği, *C. coli*'nin H<sub>2</sub>S üretme yeteneginin zayıf olduğu bildirilmiştir. *C. jejuni* ve *C. Coli* nalidiksik aside duyarlı ancak sefolotine dirençlidir [20, 24]. *C. lari*, nalidiksik aside karşı dirençli olmasıyla diğer türlerden ayrılmaktadır [29].

## 2.5. Fizyolojik Özellikleri

*Campylobacter* türleri; zorunlu mikroaerofilik bakteriler olup, üremelerinde % 10 CO<sub>2</sub>, % 5 O<sub>2</sub> ve % 85 N<sub>2</sub>'a gereksinim duyarlar [24]. *C. jejuni*, *C. coli* ve *C. lari* gibi insanlarda ishal oluşturan türler hem 37°C'de hem de 42°C'de üreyebilirler ve bu termofilik özellikleri sebebi ile diğer türlerden ayırt edilirler [29]. Termofilik *Campylobacter* türleri olarak adlandırılan *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* ve *C. Upsaliensis* optimum üreme ısısı 42±1°C'dir. Bu sıcaklık derecesi aynı zamanda rekabetçi floranın baskılanmasını sağlar [30]. *Campylobacter* türlerinin neden olduğu gastroenteritlerin hemen hemen tamamından termofilik türler sorumludur. Kültür plaklarının 42°C'de inkübasyonu ile dışkıda bulunan diğer *Campylobacter* türleri ve flora bakterilerinin üremesi baskılanırken termofilik türlerin izolasyonu kolaylaşmaktadır[31,32]. Termofilik *Campylobacter* türlerini birbirlerinden ayıran biyokimyasal özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir [33].

**Tablo 1** Termofilik *Campylobacter* türlerinin biyokimyasal özellikleri[33]

Tür	Oksidaz	Seker Fermentasyonu	H <sub>2</sub> S oluşumu	Hippurat Hidrolizi	%1 Glisin	25 C'de Üreme	37 C'de Üreme	42 C'de Üreme	Nalidiksit Asit	Sefolotin
<i>C. jejuni</i>	+	-	-	+	+	-	+	+	S	R
<i>C. coli</i>	+	-	-	-	+	-	+	+	S	R
<i>C. lari</i>	+	-	-	-	+	-	+	+	R	R

S: Sensitive-Duyarlı

R:Resistant-Dirençli

(-) : Negatif

(+) : Pozitif

## 2.6. Laboratuvar Tanısı

Gerek sekretuar tip bakteriyel ve viral, gerekse dizanterik tip *E.histolytica* gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından klinik olarak ayırt edilemeyen *Campylobacter* enteritlerinin laboratuvar tanısı, uygun tedavi ve kontrol tedbirlerinin alınabilmesi için son derece önemlidir. Diğer taraftan makrolid grubu antibiyotiklere duyarlı olduğu bilinen *Campylobacter*'lerde değişen antimikrobik duyarlılık paterninin izlenebilmesi içinde bakterinin klinik örneklerden izolasyonu gereklidir. *Campylobacter* enfeksiyonlarının tanısı, ya dışkı örneklerinde, mikroorganizmanın izolasyonu, mikroorganizma genomuna ait spesifik dizilerinin ya da mikroorganizma antijenlerinin gösterildiği direkt yöntemlerle veya hasta serum ve sekresyonlarında *C.jejuni*-spesifik antikorların arandığı serolojik testlerle yani indirekt yöntemlerle konmaktadır [41].

Gastroenteritli olgularda *Campylobacter* türlerinin izolasyonu için dışkı örnekleri dışında sürüntü örnekleri de kullanılabilir [42]. 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 erken döneminde değerlidir. Aynı şekilde, dışkı örneğinin Gram boyalı preparatının soluk pembe renki, martı kanadı şeklinde bakterilerin görülmesi de hızlı tanı için önemlidir. Direkt mikroskobu ile ilişki bu yöntemlerin duyarlılığının %50-75 olduğu bilinmektedir. *Campylobacter* enteritlerinde olguların %75'inde direkt mikroskobide eritrosit ve lökosit görüldüğü belirtilmektedir [34].

*Campylobacter* türleri üremeleri için %5-10 Oksijen, %10 Karbondioksit ve %85 nitrojene gereksinim göstermeleri nedeni ile mikroaerofil bakteriler arasında yer almaktadır [36,42,43]. Bu organizmalar kopnofilik (yüksek CO<sub>2</sub> gerekliliği), ayrıca metabolizmaları açısından nonfermentatif ve nonoksidatifler [44]. Tüm *Campylobacter* türleri 37°C'de üreyebilmesine rağmen *C.jejuni* ve *C.coli* en iyi 42°C'de ürerler. Bu özellik mikroorganizmanın sıcakkanlı hayvanların ve kuşların bağırsaklarında yaşayabilme yeteneğinin bir göstergesidir. *Campylobacter jejuni* izolasyonu için birçok laboratuvar inkübasyon ısısını 42°C'de inkübasyonu kullanmaktadır. Bu sıcaklığın kullanılması, enfeksiyonla ilişkili bazı türlerin üremesini engelleyebilmektedir [34, 37].

*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 [34, 45]. 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 [46-48]. Bunun yanında enterik florayı en az inhibe eden besiyerinin Skirrow besiyeri olduğu rapor edilmiştir [36,42,49,50]. *Campylobacter jejuni* izolasyonu için selektif besiyerlerinde kullanılan antibiyotikler ve inhibitör etkileri tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2** *Campylobacter jejuni* izolasyonu için selektif besiyerlerinde kullanılan antibiyotikler ve inhibitör etkileri[36]

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

Memran filtrasyonu yöntemi ile dışkıdaki diğer bakterilerin elimine edilebildiği ve aynı zamanda antibiyotiğe duyarlı *Campylobacter*'lerin üremesinin kolaylaştığı bildirilmektedir [42, 50, 51].

*Campylobacter* kolonileri genellikle 24-48 saatte besiyerinde gözle görülür hale gelir. Atipik türlerin üremesi için 72-96 saat inkübasyon gerekebilir [34, 51]. 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 [34, 36, 37].

Çeşitli zenginleştirme besiyerleri geliştirilmiş olmasına rağmen hastaların dışkı örneklerinde genellikle  $10^6$ - $10^9$  koloni oluşturan birim (kob)/g 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 [34, 51].

Sodyum ditiyonit ve histidinin besiyerine eklenmesi, atmosferik ortamda *C.jejuni*'nin üremesini mümkün hale getirmektedir [36]. *Campylobacter jejuni* kan içermeyen besiyerinde de üreyebilmesine rağmen, ortamda kanın varlığı üremesini arttırmaktadır [52].

*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 [42, 51].

*Campylobacter coli* biyokimyasal olarak hippurat aktivitesi hariç *C.jejuni*'ye benzemektedir [51]. 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 asitin 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 [45].

## 2.7. Enfeksiyonun Bulaş Yolları

Enfeksiyonun kaynağı % 80-85 oranında enfekte hayvanların et, yumurta ve süt gibi enfekte ürünleri ile bu hayvanlara ait intestinal çıkartılar ile kontamine olmuş gıda ve sulardır. Ev içi yakın temas ile hayvandan insana direkt ya da özellikle asemptomatik taşıyıcılığın yüksek olduğu tropikal bölgelerde insandan insana fekal- oral yoldan bulaş da bildirilmiştir. Tüm yiyecekler içinde özellikle tavuk eti bulaşmadan en çok sorumlu tutulan gıdadır. Enfeksiyon kampilobakterle kontamine az pişmiş etin yenmesi ve çiğ ete temas eden ellerin ağıza götürülmesi ile bulaşabilmektedir. Amerika'da, marketlerde satılan kullanıma hazır tavuk etlerinin % 95'inin, İngiltere'de % 83'ünün, İsveç'te ise tamamının *C.jejuni* ile kontamine olduğu bildirilmiştir [53, 54]. Ayrıca çiğ etle aynı ortamda bulunan ve çapraz olarak kontamine olmuş salata, ekmek gibi besinlerde enfeksiyon kaynağı olabilmektedir [55].

Düşük metabolik aktivitelerinden dolayı *Campylobacter*'lerin diğer gıda kaynaklı gastroenterit etkenleri gibi yiyecekler içerisinde kolay üreyemediği bu nedenle salgınlardan çok sporadik enfeksiyonlara yol açtığı bildirilmektedir. Salgınlar genellikle bahar aylarında kontamine su ve süt tüketimi ile ortaya çıkmakta, sıklıkla aile içi seyretmekte, nadiren de büyük toplulukları etkilemektedir.

Süte genellikle sağım esnasında kontamine dışkıdan, nadiren de eroze olmuş mastitli memeden bulaşan kampilobakter türü mikroorganizmalar, insanlara kontamine sütlerin çiğ olarak ya da iyi pastörize edilmeden tüketilmesi sonucu bulaşmaktadır. Son yıllarda, tüm dünyada, süt kaynaklı çok sayıda *Campylobacter* salgını bildirilmiştir [56]

*Campylobacter*'lerin sebep olduğu ishal salgınlarında diğer bir kaynak kampilobakterle kontamine içme sularıdır. Son yıllarda içme sularından kaynaklanan çok sayıda kampilobakterlere bağlı ishal salgınları bildirilmektedir. Bu salgınlara atık su borularının içme suyu borularına yakın olması, içme sularının klorlama işleminin hatalı yapılması veya klorlama işleminin yapılmaması sebep olmaktadır. Nitekim yeraltı sularının işlenmeden tüketiminin çok olduğu İsveç, Norveç ve Finlandiya gibi kuzey Avrupa ülkelerinde, su kaynaklı *C.jejuni* enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü gözlenmektedir [57].

## 2.8. Virulans Faktörleri ve Patogenez

En önemli insan patojeni olan *C.jejuni*'nin NCTC 11168 suşunun tam genom analizi yapılmış olmasına rağmen *Campylobacter*'lere ait virulans faktörleri ile *Campylobacter* enfeksiyonlarının patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır. *Campylobacter* türlerinin genomik yapılarının, yüksek düzeyde tür içi varyasyonlar göstermesi ve uygun hayvan modellerinin olmayışı virulansla ilgili faktörlerin tespitini zorlaştırmaktadır [58]. Fekal oral yolla bulaşan *Campylobacter*'ler duyarlı kişilerde öncelikli olarak ileum ve jejunum epiteli olmak üzere bağırsak epiteline kolonize olarak, akut lokalize inflamatuvar cevaba yol açmaktadır. Sekretuar tip ishal tablosuna yol açan inflamatuvar cevap, uzayan enfeksiyonlarda, epitel hasarının da tabloya eklenmesi ile hastanın kliniğini dizanterik forma dönüştürebilmektedir. Hastalığın prognozu, *Campylobacter* suşunun virülansı kadar konağın duyarlılığından da etkilenmektedir [59].

Fekal oral yolla alınan *Campylobacter*'lerin mideden enfeksiyon oluşturacakları intestinal sisteme geçişleri, midenin düşük pH'sı tarafından engellenir. *Campylobacter*'lerin mide asidine diğer bağırsak patojenlerinden daha duyarlı olduğu, duyarlılık oranının da suşlar arasında farklılık gösterdiği in-vitro şartlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Murphy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada klinik örneklerden izole ettikleri bazı *C.jejuni* suşlarının, referans suş olan *C.jejuni* NCTC 81116 ve *C.jejuni* NCTC 11351 suşlarına göre düşük pH'ya karşı daha dirençli olduklarını göstermişlerdir [60]. *C.jejuni* ve diğer *Campylobacter* türlerinin mideden intestinal sisteme geçişine engel olan bir diğer bakterisidal maddede nitrik oksittir. Gıda yolu ile alınan proteinlerdeki aminler düşük mide pH'ında nitroze edilebilen aminlere dönüşerek nitrik oksid radikalleri oluşturular. *Campylobacter*'ler metabolik yolla oluşan bu nitrostativ strese hızla ölürlür. Ancak, bazı *C.jejuni* ve *C.coli* suşlarının, nitrik oksit varlığında sentezlenen ve mikroorganizmanın nitrostativ strese karşı direncini artıran single domain globulinlerle homolog, Cgb, proteinlerine sahip olduğu, cgb mutantı suşların nitrik okside duyarlı oldukları gösterilmiştir [61]. Böylece suşların mide asidine karşı direnç farklılıkları ve Cgb üretebilme yetenekleri *Campylobacter* enfeksiyonlarının prognozunu belirleyen en önemli iki faktördür. Nitekim, fekal-oral yolla bulaştıktan sonra enfeksiyon gelişimi için 450-500 cfu mikroorganizmanın yeterli olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, bu sayının mideden duodenuma geçen bakteri sayısını gösterdiği, enfeksiyon oluşumu için

gerekli olan bakteri sayısının en az 10.000 cfu bakteri olması gerektiği farklı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir [60]

Mideden duodenuma geçen *C.jejuni* burada da oksijen yoğunluğu düşük, yüksek osmolariteli, sınırlı demir ve bakterisidal etkili safra tuzları içeren olumsuz şartlara maruz kalmaktadır. Ancak, *C.jejuni* ve *C.coli*'nin bir çok suşunda, çoklu ilaç dirençli bakterilerde görülen, multidrug ABC (ATP Binding Casset) transporter sistemin homoloğu olan, Cme ABC multidrug efluks pompa sisteminin olduğu, hücre duvarını geçen toksik safra tuzları ve benzer kimyasal toksik maddeleri bu sekresyon sistemi sayesinde periplazmik alandan hücre dışına pompalayarak, bakterisidal etkilerden korundukları ileri sürülmüştür. Cme sekresyon sistemi proteinlerinin inhibisyonu halinde *C.jejuni*'nin safraya duyarlılığının 4.000 kat arttığı gösterilmiştir [62].

*Campylobacter*'ler, gıda ve sıvılar ile bol miktarda alındığında, duodenumu geçerek distal ileum ve kolona inmekte, burada epitelin yüzeyini örten mukus tabakasını geçerek, enterosit ve kolonositlerin yüzeyine kolonize olmaktadır. Mukozal bariyerin aşılmasında *Campylobacter*'in tirbuşon tarzında hareket eden polar flajelası etkilidir. Flagellasını kaybetmiş izolatların epitel hücreyle temasında azalma olduğu in-vitro deneylerle gösterilmiştir. *Campylobacter* enfeksiyonlarının gelişmesinde, epitel yüzeyine adezyon şarttır. İntestinal epitelin yüzeyine kolonizasyonda mikroorganizmaya ait adeziv fimbria ve nonfibril yüzey yapı elemanları etkilidir. *C.jejuni* suşlarında, CadF, PEB1, JlpA olarak adlandırılan en az üç yüzey proteinin adezyondan sorumlu olduğu gösterilmiş, ancak bu proteinlerin herbirinin tek başına adezyona katkısı tam olarak belirlenememiştir. CadF (*Campylobacter* adesion to fibronectin) *Campylobacter*'lerin fibronectin reseptörlerine ( $\alpha 5\beta 1$  integrin) bağlanmasını sağlayan 37 k-Da'luk dış membran proteindir [58, 63].

Klinik örnekten izole edilen çok sayıda *C.jejuni* ve *C.coli* suşunun genomunda cadF bölgesinin korunmuş olduğu ve bu bölge mutasyonlarında mikroorganizmanın hücre yüzeyine adezyonunda önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir. *C.jejuni* suşlarında Cad F'den başka henüz isimlendirilmemiş iki tane daha fibronectin bağlayan protein belirlenmiştir. Bir diğer adeziv protein olan periplasmic binding protein PEB1; gram negatif bakterilerdeki aminoasit transport proteinlerine benzeyen, 28 k-Da luk bir dış membran proteindir. PEB1 genindeki mutasyonların *C.jejuni*'nin epitel hücrelere adezyonunu önemli ölçüde azalttığı, in-vitro deneylerle gösterilmesine rağmen PEB1 adezini için konak hücre resptörü henüz tanımlanamamıştır [64]. Jin ve arkadaşları tarafından bulunan ve Jejuni lipoprotein A (JlpA)

adezini olarak tanımlanan bir diğer adezin ise 42,3 k-Da'luk yüzey etkili bir lipoproteindir. jlpA genindeki mutasyonun *C.jejuni*'nin HEp-2 hücrelerine adezyonunu, jlpA geni intakt olan *C.jejuni* suşuna göre % 19 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bakteri hücre membranında yer alan JlpA'nın intestinal epiteldeki Hsp90 ile karşılıklı etkileştiği ve bu etkileşimin NF- $\kappa$ B nin ve p38MAP kinazın aktivasyonunu indüklediği tesbit edilmiştir [65].

*C.jejuni*'nin intestinal epitele adezyonunda adeziv proteinlerin yanı sıra, *C.jejuni* lipopolisakkarit tabakasının ve kapsülünde etkili olduğu, kapsül sentez geni mutasyona uğratılmış *C.jejuni* NCTC 81116 suşunun, intestinal epitele adezyonunun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. *C.jejuni*'nin kapsülü, adezyon görevi dışında, mukoza hücrelerinden salınan defensin 1 ve lizozim gibi antimikrobial peptidlere karşı mikroorganizmanın direncini de artırmaktadır [66, 67].

*Campylobacter*'lerin intestinal epitele adezyonu sonrasında intestinal epitelde inflamatuvar cevaba yol açması, epitelyum kesitlerinde lamina propriada bakterilerin gösterilmesi ve bakteriyeminin görülmesi, araştırmacılara bakterinin intestinal epitele invaze olduğunu düşündürmüştür. Bu gözlemler sonrasında *C.jejuni*'nin hücreye nasıl invaze olduğu ve invazyonu etkileyen bakteriye ve konağa ait faktörler hücre kültürü ve hayvan modelleri ile ortaya koyulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmaların birçoğu Cia (*Campylobacter* invasion antigen) proteinleri olarak adlandırılan bir grup proteinin *Campylobacter*'lerin hücreye invazyonu için gerekli olduğunu göstermiştir. Nitekim ilk kez Konkel ve arkadaşları tarafından tanımlanan, 73.2 kDa'luk CiaB proteinin invazyon için gerekli olduğu, ciaB geninin mutasyonunda *C.jejuni*'nin hücreye invaze olamadığı tesbit edilmiştir [66, 67].

*C.jejuni* suşlarının intestinal hücreye invazyon yeteneği plazmidlerle kodlanan tam olarak tanımlanamamış bir dizi genetik faktör tarafından da etkilenmektedir. İlk defa çiğ süt kaynaklı salgın sırasında bir grup çocuktan elde edilen *C.jejuni* 81-176 suşunun intestinal epitele invazyon yeteneği diğer türlerden daha fazla bulunmuştur. Bu suşun, avirulan *C.jejuni* NCTC 11168 suşunda olmayan pTed ve pVir adlı iki büyük plazmit taşıdığı gösterilmiştir. Bu plazmidlerden pVir'in epitel hücreye invazyonda etkili olduğu in-vitro olarak ispatlanmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda, gaita örneklerinden izole edilen *C.jejuni* suşlarının %19-53 oranında bu plazmiti taşıdığı ve pVir taşıyan suşlarla görülen intestinal kolonizasyonun daha yüksek oranda dizanteriye yol açtığı gösterilmiştir [66].

*Campylobacter*'lerin patogeneğinde bakterinin enterotoksin üretimi önemli bir başka tartışma konusudur. İlk çalışmalarda, bazı *C.jejuni* suşlarının Shiga like toksin, *Vibrio*

*cholerae* ve *E.coli*' nin Labil Toksinine (LT) benzer toksinler ürettikleri ileri sürülmüştür. Ancak, *Campylobacter* enteritlerinde bu toksinin ishal gelişimi üzerine etkisi tam olarak belirlenememiştir [68]. Daha önce, *Salmonella Helicobacter* ve *Escherichia coli* türlerinde gösterilen ve ökaryot hücrelerde hücre siklusunu G2/M fazında inhibe ederek hücre ölümüne neden olan Cytolethal Distending toksinin (CLDT) *C.jejuni* suşları tarafından da üretildiği gösterilmiştir. CLDT'nin kolonik immatür kript hücrelerini yıkıma uğratarak kolon lümenine yoğun sıvı kaçıışına yol açtığı bilinmektedir. *C.jejuni*'nin CLDT'i, CdtA, CdtB, CdtC subünitlerinden oluşur. Hücre membranına lokalize bu subünitlerin, *C.jejuni*'nin adezyonu ve intestinal epitelden salınan ve nötrofillerin inflamatuvar bölgeye göçünü indükleyen IL-8'in üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan aktif subünit olan CdtB nin memeli hücrelerindeki DNase I ile homoloji gösterdiği bildirilmiştir. İntestinal epitel hücre protein kinazları tarafından algılanan CLDT ve hücre duvarı LPS'i IL-1 proβ'nın aktivasyonuna yol açmaktadır. IL-1 proβ proteazlar tarafından kesilerek IL-1β ya dönüşmekte ve NF-κB'yi uyarılmaktadır. NF-κB ise nükleusda güçlü proinflamatuvar kemokin olan IL-8 sekresyonunu uyararak, iltahabi cevabı başlatır. İnflamasyon bölgesine toplanan inflamatuvar hücrelerin sekrete ettikleri sitokinler ve antikorlarla bir taraftan mikroorganizma fagositozla yok edilmeye çalışılırken diğer taraftan hücreler arası desmosomlar kesilerek epitel bütünlüğü bozulur. Bunu takiben önce enterositlerin basolateral membranda yer alan Gangliozid (GM1) reseptörleri uyarılır, hücre içi cAMP konsantrasyonu artar, CFTR kanallar açılır ve Cl<sup>-</sup> ile birlikte inter/intrasellüler su lümene pompalanır ve sekretuar tip ishal şekillenir. Daha sonra *Campylobacter* türleri ya inflamasyona bağlı olarak açılan intersellüler aralıklardan "paraselüler" ya da invaze oldukları hücreyi lizis ile parçalayarak "transselüler" yolla lamina propriaya transloke olurlar. Bu dönemde ishal dizanterik forma dönüşür. *C.jejuni* lamina propria'ya invaze olduktan sonra nadiren enteroportal yolla dissemine enfeksiyona yol açabilir [34]. Bakteriyemi sıklıkla *C.fetus* enfeksiyonları sonrasında görülür. *C.fetus* suşlarının yüzeyinde yer alan S-protein, mikroorganizmayı serumun bakterisidal etkisine karşı korumakta, bu nedenle *C.fetus* enfeksiyonlarında sonra bakteriyemi daha sık gelişmektedir [69].

## 2.9. Yaptığı Hastalıklar

### 2.9.1. Gastrointestinal hastalıklar

Hem hayvanlarda hem de insanlarda hastalık yapabilen *Campylobacter* cinsi bakteriler, insanlarda çoğu kez kendi kendini sınırlayan, basit sekretuar tip ishallle seyreden, enterit tablosuna yol açmaktadır. Klinik bulgular gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, küçük çocuklarda infeksiyon asemptomatik veya hafif seyirli diyare şeklinde görülebilir. Gelişmiş ülkelerde *C. Jejuni* infeksiyonu genellikle kendi kendini sınırlarlar [35]. Diğer taraftan daha nadir olmakla beraber dizanterik formdaki *Campylobacter* enteritlerindeki bulgu ve belirtiler, invaziv özellikteki bağırsak patojenlerinin yaptığı hastalıklardaki belirtilerden önemli bir farklılık göstermez [70]. Hastalığın inkübasyon dönemi, alınan mikroorganizmanın miktarı ve virulansına göre değişmekle birlikte 18 saat-8 gün (ortalama 3,2 gün) arasında değişmektedir. Başlangıçta hastaların çoğunda, 12-24 saat süren ateş, baş ağrısı, miyalji, kırıklık ile seyreden prodrom dönemi görülmektedir. Prodromal döneminin ardından, 2-3 gün süren, ishal, ateş, karın ağrısının bazende bulantı ve kusmanın görüldüğü intestinal evre başlamaktadır [71]. Genellikle sekretuar tipde başlayan ishal vakaların yaklaşık olarak %30'u kanlı ve mukuslu dizanterik forma dönüşebilmektedir. Bazı hastalarda günde 8 veya daha fazla dışkılama görülebilmektedir [36,38,72]. *Campylobacter* ishallerine eşlik eden ateş 39-40 dereceye kadar çıkabilmekte, çocuklarda febril konvülsiyonlara neden olabilmektedir. Karın ağrısı şiddetli olup, kramp şeklinde ve tüm batında yaygın olarak hissedilmekte, bazen sağ alt kadrana lokalize olarak akut apandisit taklit edebilmektedir [73]. *Campylobacter* enteriti genellikle 5-7 günde kendiliğinden düzelmekte nadiren uzamış enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ancak olguların yaklaşık %5-10'unda relaps görüldüğü, mikroorganizmanın nekahat döneminde iki hafta ila bir ay süreyle dışkıdan atıldığı bildirilmektedir [38,74]. Nadiren de olsa ülseratif kolit ve crohn benzeri akut kolit, pankreatit ve akut kolesistite neden olabilmektedir [24].

## 2.9.2. Bağırsak dışı hastalıklar

*Campylobacter* türleri sıklıkla gastroenterit kliniği ile karşımıza çıksa da, bunun dışında bakteriyemi, menenjit endokardit, septik artrit, septik abortus ve sistite neden olmaktadır. Bağımsızlık yetmezliği olan bazı olgularda bakteriyemi ile birlikte erizipele benzer deri lezyonları veya ostemiyelit görülebilmektedir [24,34,75] *Campylobacter* enfeksiyonlarından sonra Guillain Barre sendromu, hemolitik üremik sendrom, interstisyel nefrit, IgA nefropatisi, reaktif artrit, bursit, eritema nodozum gibi geç başlangıçlı, non enfeksiyöz komplikasyonlar da görülebilmektedir [75]. Özellikle HLA-B27 (insan lökosit antijenleri)'ye sahip olanlarda birkaç hafta sonra reaktif artrit ve diğer romotolojik bulgular ortaya çıkabilmektedir. *Campylobacter* enfeksiyonlarını takiben %20-50 olguda Guillain-Barre sendromu gelişebilmektedir. Özellikle LPS O tip 19 ile tanımlanan özgül bir *C.jejuni* klonunun, Guillain-Barre sendromu'nun patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir [34,35,40]. Miller-Fisher sendromu; Guillain-Barre sendromu'nun bir varyantı olup oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterizedir ve *C.jejuni* enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [35].

Periferik polinöropatiler grubu içerisinde yer alan Guillain-Barre Sendromu (GBS), Periferik Sinir Sisteminin, Otonom Sinir Sisteminin ve Kranial Sinirlerin, akut başlangıçlı progresif seyirli, inflamatuvar hastalığıdır. Dünya çapında oldukça düzgün bir dağılım gösterdiği ve genel insidansının 1,0-2,7/100.000 olduğu bildirilen GBS'u dünyanın büyük bir bölümünde Polionun eradike edilmesinden sonra, akut flask paralizilerin en yaygın sebebi olarak gösterilmektedir. Toplumda çok sık görülmemesine rağmen ortaya çıkan kalıcı sakatlık, GBS'ünü önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. GBS'nun periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikor üretimi sonucu gelişen otoimmün bir hastalık olduğu, başta *Campylobacter jejuni* olmak üzere *Mycoplasma pneumoniae*, *Escherichia coli*, Cytomegalovirus, Epstein-Bar virus, Human immunodeficiency virus (HIV), Influenza virus, Coxsackie virus, Herpes simplex virus, Hepatit A ve C virus gibi enfeksiyon ajanların, aşılama ve cerrahi girişimlerin bu antikorların yapımını tetiklediği düşünülmektedir. Nitekim, GBS'lu olguların % 50-70'inde nörolojik semptomlar, gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonu veya aşılama 2 ila 4 hafta sonra gelişmektedir. *C. jejuni* enfeksiyonu sonrası genellikle kalıcı nörolojik defisitlerin görüldüğü aksonal tutulumlu GBS görülmekte, GBS'da geçirilmiş *Campylobacter* enfeksiyonu kötü prognostik faktörler arasında sayılmaktadır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda aksonal tip GBS'lu olguların yaklaşık % 30 ile % 40'ında 2-3 hafta önce geçirilmiş *C.jejuni* enfeksiyonunun tesbit edildiği bildirilmektedir [76].

*C.fetus.subs.fetus*'ün neden olduğu enteritler *C.jejuni*' ye nazaran daha az sıklıkla görülmektedir. Fakat, bu hastalarda bakteriyemi, septik tromboflebit, meningoensefalit gibi sistemik enfeksiyonlar, septik artrit, salpinjit, ampiyem, selülit, üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit ve kolesistit gibi lokalize enfeksiyonlar daha sık görülmektedir [41].

Bağırsak dışı hastalıklar özellikle bağışıklık yetmezlikli hastalarda gözlenmektedir [39]. *Campylobacter* enfeksiyonlarının HIV ile enfekte hastalarda, genel populasyona göre daha sık görüldüğü ve daha şiddetli seyrettiği bildirilmektedir. Bu hastalarda persistan ve durdurulamayan bol sulu ishaller görülmekte, enteriti takiben ya da enterit görülmesizin, bakteriyemi, menenjit, endokardit ve perikardit gibi mortaliteyi artıran sistemik komplikasyonlar gelişebilmektedir [71].

*Campylobacter jejuni*, insanlarda düşük ve erken doğum nedeni olabilmektedir. İnfeksiyon gebeliğin üçüncü evresinde meydana geldiğinde fetal ve neonatal ölüm oranı %80'e kadar çıkabilir [34,35,40].

## 2.10. *Campylobacter* Enfeksiyonlarının Tedavisi

*Campylobacter*'lere bağlı enteriti olan hastaların çoğu antimikrobiyal tedavi gerektirmeden, kendiliğinden iyileşmektedir. Sıvı-elektrolit replasmanı diğer enteritli olgularda olduğu gibi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ancak yüksek ateş ve kanlı ishali olan, dışkı sayısı günde 8'den fazla veya ishali bir haftadan daha uzun süren hastalarda, gebelerde, HIV enfeksiyonlu veya diğer immunsistemi baskılanmış hastalarda ve ekstra-intestinal tutulumu olan hastalarda antimikrobik tedavi önerilmektedir. *Campylobacter* genel olarak makrolid, kinolon, aminogikozit, tetrasiklin gurubu antibiyotiklere ve kloramfenikole duyarlıdır.

Yüksek doku düzeyi sağlaması, ciddi toksisitesinin olmaması nedeniyle eritromisin *Campylobacter* infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek antibiyotiktir Endikasyonu olan hastalarda, eritromisinin yetişkinlerde 6 saat ara ile 250 mg; çocuklarda ise dört eşit dozda 30-50 mg/kg/gün olacak şekilde bir hafta süre ile kullanılması önerilmektedir. Eritromisin tedavisinin *Campylobacter*'lerin dışkıdan atılımını hızlandırdığı, relapsları azalttığı, ancak hastalığın süresini etkilemediği bildirilmektedir [77].

Bunun yansıra *Campylobacter* türlerinin, özellikle *C.coli*'nin eritromisine karşı her yıl artan oranlarda direnç geliştirdiği bildirilmektedir. Eritromisin ve diğer makrolid gurubu antibiyotiklere *C. jejuni* ve *C. coli* nin geliştirdiği dirence, ribozomda antibiyotiğin hedef bölgesinde oluşan mutasyonların neden olduğu düşünölmektedir [78].

*Campylobacter*'lerin ve diğer enterik patojenlerin neden olduğu ishallerin tedavisinde Kinolon grubu antimikrobiklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak 1995 yılında kümes hayvanlarında florokinolon kullanımına lisans verilmesi ve bu hayvanlarda yaygın enrofloksasin kullanımının başlaması ile hayvan ve insanlardan izole edilen *Campylobacter* izolatlarının kinolon gurubu antibiyotiklere yüksek oranda direnç geliştirdiği bildirilmiştir. siprofloksasin, eritromisin ve seftriaksona dirençli multidrug rezistans *C. jejuni* suşlarının varlığı 2005 yılında rapor edilmiştir [79].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarı'na rutin kültür istemi gelen dışkı örnek sonuçları hastane veri sistemi üzerinden indirilerek retrospektif olarak incelenmiştir. Dışkı örneklerindeki beş yıllık patojen mikroorganizma üreme sonuçları değerlendirilerek *Campylobacter jejuni* prevalansı hesaplanmıştır. Saptanan *Campylobacter jejuni* prevalansının yaş ,cinsiyet grupları ve mevsimlerle ilişkisi belirlenmiştir. *Campylobacter jejuni* prevalansı ve bu prevalansın yaş ,cinsiyet grupları ve mevsimlerle ilişkisi *Salmonella spp.* ,*Shigella spp* sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya VRE (Vankomisin Dirençli Enterekok) taşıyıcılığı taraması amaçlı gönderilen dışkı örnek sonuçları dahil edilmemiştir.

#### **3.1. Rutin kültür ekim ve değerlendirmesinde kullanılan besiyeri ve ayıraçlar**

Çalışmamızda sonuçları kullanılan dışkı örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarında dışkı örnekleri kabul ve işleme, Gram negatif enterik bakteri tanımlama yönergesine göre işlenmiş olup kullanılan besiyeri ve ayıraçlar aşağıda sıralanmıştır.

Koyun Kanlı Agar : %5 lik koyun kanlı agar hazır ticari besiyeri (Becton Dickinson) kullanılır.

EMB Agar : Hazır ticari (Becton Dickinson) besiyeri kullanılır.

Sorbitollü MacConkey Agar : Hazır ticari besiyeri (Becton Dickinson) kullanılır.

SS Agar : Bir litre distile suya 60 gram toz besiyeri (Becton Dickinson) karıştırılarak kaynatılır. Sonrasında 50 C ye kadar soğutularak plaklara dağıtılır.

CCDA(Charcoal cefoperazone-deoxycholate agar) : Yarım litre distile suya 22,75gram *Campylobacter* Blood-Free Selective Agar Base(Oxoid) eklenir 121 C de 15 dakika otoklavlanır. Sıcaklık 50C ye düşünce 1 ampül CCDA Selective Supplement(Oxoid) eklenip plaklara dağıtılır.

Beyin Kalp İnfüzyon Besiyeri : Bir litre distile suya 37gram Oxoid toz besiyeri karıştırılarak kaynatılır. 121 C de 15 dakika otoklavlanıp, tüplere dağıtılarak kullanılır.

Katalaz ayırıcı : % 30 luk ana hidrojen peroksit solüsyonundan %3 lük hazırlanıp +4 C de muhafaza edilerek kullanılır.

Oksidaz ayırıcı(Kovac's): 100 ml distile suya 1 gram tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride karıştırılarak otoklavlanır. 1 ml alikotlar halinde -20 C de muhafaza edilerek kullanılır.

TSİ : Bir litre distile suya 65 gram toz besiyeri (Oxoid) karıştırılarak kaynatılır. 121 C de 15 dakika otoklavlanır, tüplere 8mL besiyeri dağıtılır. Dipte 3cm dik diğer kısmı yatık olacak şekilde soğutularak kullanılır.

İndol : Bir litre distile suya 15 gram toz besiyeri (Oxoid) karıştırılarak 121 C de 15 dakika otoklavlanır, tüplere dağıtılır.

Metil kırmızısı : Bir litre distile suya 15 gram toz besiyeri (Oxoid) karıştırılarak 121 C de 15 dakika otoklavlanır, tüplere dağıtılır.

Metil Kırmızısı ayırıcı : 0,1gr metil kırmızısı, 300 ml %95 lik etil alkol, 200 ml distile su karıştırılarak kullanıma hazır olarak alikotlanır.

Sitrat : Bir litre distile suya 23 gram toz besiyeri (Oxoid) karıştırılarak kaynatıldı. 121 C de 15 dakika otoklavlanır. Yatay biçimde soğutularak kullanılır.

Üre : Doksanbeş ml distile suya 2,4 gram üre agar (Oxoid) karıştırılıp kaynatılır. 115 C de 20 dakika otoklavlanıp 50 C ye kadar soğutulur. Steril %40lık üre solüsyonundan (Oxoid) 5ml ilave edilir karıştırılarak tüplere 2-3 ml doldurulur. Yatay biçimde soğutularak kullanılır.

Sodyum hippurat : 0,1g NaHippurat Sorenson fosfat tamponu içinde 10ml olacak şekilde karıştırılır ve 0,4ml hacminde alikotlanarak -20 C de stokta saklanarak kullanılır.

Ninhydrin : 0,35 gram Ninhydrin, 5ml Butanol, 5ml Aseton karıştırılarak ışık görmeyen yerde oda ısısında saklanarak kullanılır.

*Salmonella spp.* : Serotiplendirme için Denka-Seiken(Japonya) antiserumlar kullanılır.

*Shigella spp.* : Serotiplendirme için Denka-Seiken(Japonya) antiserumlar kullanılır.

E.coli O157:H7 : Serotiplendirme için Denka-Seiken(Japonya) antiserumlar kullanılır.

Gram Boyama:

Kristal moru ; Kristal viyole 1 g, ferrik asit kristali 1g, %96 lık etil alkol 10ml, saf su 100ml

Lugol Eriyiğ i; İyot kristali1g potasyum iyodür 2g saf su 300ml

Sulu fuksin eriyiği ; Ziehl neelsenin fenollu fuksini 2ml saf su 18ml

Ziehl neelsenin fenollu fuksini stok solüsyonu ; Bazik fuksin1g fenol kristalize 5g saf etil alkol 10ml saf su 100ml formülasyonlarıyla hazırlanıp kullanılır.

Anaerobik jarlarda mikroaerofilik ortam sağlayabilmek için CampyGen GasPak (Becton Dickinson) ler kullanılır.

### **3.2. Rutin kültür Ekim ve Değerlendirme Basamakları**

Çalışmamızda sonuçları kullanılan dışkı örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarı dışkı örnekleri kabul ve işleme yönergesine göre işlenir, Gram negatif enterik bakteri tanımlama yönergesine uygun olacak şekilde değerlendirilir. Kültür ekim ve değerlendirme basamakları sırası ile aşağıdaki gibidir.

Direk Bakı: Temiz bir lamın üzerine 1 damla serum fizyolojik damlatılır. Dışkıdan bir miktar alınıp lam üzerinde serum fizyolojik ile süspanse edilerek üzerine lamel kapatılıp x40 lık büyütmede lökosit ve eritrosit varlığı açısından mikroskopta değerlendirilir.

Laboratuvarımıza gelen ve rutin kültür için uygun tüm dışkı örneklerinden direk bakı yapılır. Direk bakı sonrası tüm dışkı örneklerinin Koyun Kanlı Agar , EMB Agar, Sorbitollü MacConkey Agar, SS Agar a tek koloni yöntemi ile ekimi yapılır. Ayrıca örnekler Selenit F besiyerinde 6-8 saat inkübe edildikten sonra SS ve EMB Agara tekrar pasajlanarak 37 C etüvde 18-24 saat inkübe edilirler. Eritrosit ve lökosit içeren dışkı örnekleri CCDA(Charcoal cefoperazone-deoxycholate agar) besiyerine tek koloni ekim yöntemi ile ekim yapılır.

### 3.2.1 Rutin kültürlerin değerlendirilmesi:

Çalışmamızda sonuçları kullanılan dışkı örnekleri kültür üremeleri değerlendirmesinde; EMB agarda renksiz, şeffaf koloniler, SS agarda şeffaf yada H<sub>2</sub>S oluşturan siyah renkli koloniler *Salmonella/ Shigella* açısından , Sorbitollü MacConkey agarda şeffaf koloniler ise *E.coli O157H7* şüphesi ile tanımlama işlemine alınırlar. Tanımlamada TSİ, indol, metil kırmızısı ,sitrat, üre ve seolojik aglütinasyon testlerine alınırlar.

İndol testi değişken, metil kırmızısı pozitif, sitrat ve üre testleri negatif, TSI de gaz oluşturmeyen hareketsiz Gram(-) enterik basiller *Shigella spp.* şüphesi ile aglütinasyon testi ile tanımlanırlar. *Shigella spp.* şüphesinde O antijenlerine bakılarak tiplendirilirler.

İndol ve üre testi negatif, metil kırmızısı ve sitrat testi pozitif, TSİ de gaz ve H<sub>2</sub>S oluşturan hareketli Gram(-) basiller ise *Salmonella spp.* şüphesi ile aglütinasyon testi ile tanımlanırlar. *Salmonella spp.* şüpheli koloniler için ilk polivalan O (A-S) daha sonra H antiserumu ile lam aglütinasyon testine alınarak tiplendirilirler.

Sorbitollü MacConkey agarda üreyen şüpheli koloniler ise kanlı agara pasajlanıp 35 °C'de 24 saat inkübe edilirler ve sonrasında 0157:H7 antiserumları ile aglütinasyon testine alınırlar. Serolojisi pozitif izolatlar API 20E yarı otomatize tanımlama sistemi ile doğrulanırlar.

CIN agarda küçük ortası kırmızı kenarları şeffaf (öküz gözü) koloniler *Yersinia enterocolitica* şüpheli olup API 20 E yarı otomatize tanımlama sistemi ile tanımlanırlar.

TCBS agarda sarı koloniler Gram boyama değerlendirmesi sonrası eğer Gram (-) basil iseler kanlı ağara pasajlanıp 35 C de 18-24 saat inkübe edilir. Kanlı agarda üreyen koloniler oksidaz pozitif iseler API 20NE yarı otomatize tanımlama sistemi ile *V. Cholerae* açısından tanımlanırlar.

Bunun dışında rutin kültüre alınmış ve şüpheli kolonisi olmayan dışkı kültür plakları makroskobik olarak değerlendirilirler. Eğer fakültatif anaerob enterik bakteri üremesi zayıf gözlemlendi ise 'Normal flora dahi az üredi' olarak yorumlanır, üremeleri yeterli ve şüpheli koloni gözlenmeyenler ise 'Normal flora bakterileri üredi' şeklinde raporlanırlar.

### 3.3. *Campylobacter jejuni* izolasyonu:

Çalışmamızda sonuçları kullanılan dışkı örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarında dışkı örneklerinden *Campylobacter spp.* tanımlama yönergesine göre kültür ekim basamakları uygulanır. Eritrosit ve lökosit içeren dışkı örnekleri 0,5 gr veya 0,5 ml alınıp 1 ml beyin kalp infüzyon besiyerinde süspansedilip 10 mikrolitrelik özelerle CCDA(Charcoal cefoperazone-deoxycholate agar) besiyerine tek koloni ekim yöntemi ile ekim yapılır. Kültür plakları anaerobik kavanozlarda mikroaerofilik ortam oluşturacak GasPak eklenecek 37C etüvde 72 saat inkübasyona alınır.

#### 3.3.1 *Campylobacter jejuni* kültür değerlendirilmesi ve tanımlama:

Çalışmamızda sonuçları kullanılan dışkı örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda dışkı örneklerinden *Campylobacter spp.* tanımlama yönergesine göre değerlendirilir. Ekim yapılmış kültür plakları 72 saat sonra değerlendirilir. Üreyen gri/beyaz renkli her koloni için oksidaz ve katalaz testi yapılır. Oksidaz ve katalaz testleri pozitif olan kolonilerden Gram boyalı preparat hazırlanıp x100 lük objektifle mikroskopta değerlendirilir. Gram negatif kıvrık çomak şekilli bakteriler gözlenmesi durumunda bu koloniler 0.4 ml lik sodyum hippurat solüsyonu içerisine inokule edilerek 35C de 2 saat inkübe edilir. Daha sonra üzerine 0.2 ml Ninhidrin solüsyonu dökülerek 35C de 10 dakika inkübe edilir. Bu süre sonunda tüpün üzerinde menekşe rengi bir halka oluşumu gözlemlendiğinde hippurat hidrolizi pozitif olarak yorumlanır.

Gram boyalı preparatta Gram (-) kıvrık/çomak şekilli, oksidaz ve katalaz testleri pozitif, hippurat hidrolizi pozitif kolonilerin olduğu kültür plakları '*Campylobacter jejuni* üredi' olarak raporlanırlar. Gram boyalı preparatta Gram (-) kıvrık/çomak şekilli, oksidaz ve katalaz testleri pozitif hippurat hidrolizi negatif kolonilerin olduğu kültür plakları '*Campylobacter spp/ Campylobacter coli*' olarak raporlanırlar. Gram boyalı preparatı *Campylobacter jejuni* ile uyumsuz ve/ veya oksidaz / katalaz testleri negatif kolonilerin olduğu kültür plakları ise '*Campylobacter jejuni* üremedi' olarak raporlanırlar. 72 saat sonrası kültür plaklarında hiç üreme olmayan örnekler ise tekrardan inkübasyona kaldırılıp inkübasyon süreleri 7 güne tamamlanır. Bir hafta sonunda değerlendirme basamakları aynı şekilde uygulanıp raporlanır. Eğer bir üreme gözlemlenmedi ise '*Campylobacter jejuni* üremedi' olarak raporlanırlar.

### **3.4. Verilerin Değerlendirilmesi**

Değerlendirme için kullanılan istatistiksel analizler SPSS 19.0 for Windows kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve standart sapma, ortanca ve min-max değerler, yüzde dağılımı olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Gruplar arasında dağılımların karşılaştırılması için ki-kare analizi, ortalamaların karşılaştırılması için student-t testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

##### Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 16164 hasta örneğinde hasta dağılımları; kadın hasta sayısı 7522 (%46,5) , erkek hasta sayısı 8642 (%53,5) adettir. Mevsimsel olarak alınan örnek sayıları da şöyledir: kış aylarında alınan örnek sayısı 3552 (%22,0), ilkbahar aylarında alınan örnek sayısı 4044 (%25,0), yaz aylarında alınan örnek sayısı 4543 (%28,1) ve son olarak sonbahar aylarında alınan örnek sayı da 4025 (%24,9) adettir (Tablo 4). Hastaların yaş ortalaması :  $24,1 \pm 27,5$  olarak hesaplandı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Dışkı kültür örneği veren kişilerin demografik verileri ve örneklerde üreyen patojenler listesi

	Sayı (%) Ortalama (SS)
<b><u>Yaş</u></b>	24,1 (27,5)
<b><u>Cinsiyet</u></b>	
Kadın	7522 (46,5)
Erkek	8642 (53,5)
<b><u>Numune Mevsim</u></b>	
Kış	3552 (22,0)
İlkbahar	4044 (25,0)
Yaz	4543 (28,1)
Sonbahar	4025 (24,9)
<b><u>Ne Üredi?</u></b>	
Normal flora bakterileri üredi	5707 (23,5)
Normal flora bakterileri az üredi	9699 (35,3)
<i>Campylobacter spp.</i>	168 (1)
<i>Campylobacter jejuni</i>	93 (0,6)
<i>Salmonella spp.</i>	558 (3,5)
<i>Shigella spp.</i>	36 (0,2)

**Tablo 4** Dışkı kültür örneği veren kişilerde etkenlere göre cinsiyet ve mevsim dağılımı

	<i>Campylobacter jejuni</i> Sayı (%)	<i>Diğer</i> <i>Kampilobakterler</i> Sayı (%)	<i>Salmonella</i> <i>spp.</i> Sayı (%)	<i>Shigella</i> <i>spp.</i> Sayı (%)
<b><u>Cinsiyet</u></b>				
Kadın	34 (36,6)	27 (36,0)	267 (47,8)	15 (41,7)
Erkek	59 (63,4)	48 (64,0)	291 (52,2)	21 (58,3)
<b><u>Mevsim</u></b>				
Kış	11 (11,8)	12 (16,0)	75 (13,4)	1 (2,8)
İlkbahar	30 (32,3)	23 (30,7)	115 (20,6)	3 (8,3)
Yaz	44 (47,3)	27 (36,0)	208 (37,3)	19 (52,8)
Sonbahar	8 (8,6)	13 (17,3)	160 (28,7)	13 (36,1)

**Tablo 5** Yaş gruplarına göre kültürde üreyen patojen mikroorganizmaların dağılımı

	5 ve altı yaş	6-15 yaş	16 ve üstü yaş
<i>Campylobacter spp.</i>	68 (0,1)	68 (2,4)	32 (0,4)
<i>Campylobacter jejuni</i>	42 (0,6)	36 (1,3)	15 (0,2)
<i>Salmonella spp.</i>	291 (4,3)	165 (6,0)	102 (1,5)
<i>Shigella spp.</i>	4 (0,1)	18 (0,6)	14 (0,2)

#### 4.1. *Campylobacter* Kültür Sonuçları

Örneklerde *Campylobacter spp* üreme sıklığı %1 (n=168) olarak hesaplanmıştır (Tablo 3). *Campylobacter spp.* üreyen toplam 168 kişinin %63,7'si erkek iken %36,3'ünün kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır(Tablo 6). Kültürde *Campylobacter spp.* üreyen ve üremeyen gruplardaki cinsiyet dağılımları ki-kare analizi ile incelenmiştir. *Campylobacter* üreyenlerin erkek olma olasılığı kadın cinsiyette olma olasılığından istatistiksel olarak daha yüksektir (p=0,007)

**Tablo 6** *Campylobacter spp.* (*Campylobacter jejuni* +Diğer Kampilobakterler) üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı

	<i>Campylobacter spp</i> - Sayı(%)	<i>Campylobacter spp</i> + Sayı (%)	p değeri
Kadın	7461 (46,6)	61 (36,3)	0,007
Erkek	8535 (53,4)	107 (63,7)	

Kültürde *Campylobacter jejuni* üreme sıklığı % 0,6 (n=93) olarak hesaplanmıştır(Tablo 3). *Campylobacter jejuni* üreyen toplam 93 kişinin %63,4'ü erkek iken %36,6'sının kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Yapılan ki-kare analizi sonucunda *Campylobacter jejuni* üreyenlerde cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,052)

**Tablo 7** *Campylobacter jejuni* üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı

	<i>Campylobacter jejuni</i> - Sayı(%)	<i>Campylobacter jejuni</i> + Sayı (%)	p değeri
Kadın	7488 (46,6)	34 (36,6)	0,052
Erkek	8583 (53,4)	59 (63,4)	

Diğer Kampilobakterler üreyen ve üremeyen gruplardaki cinsiyet dağılımları ki-kare analizi ile incelenmiştir. Diğer Kampilobakterler üreyen toplam 75 kişinin %63,4'ü erkek iken %36,6'sının kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır (Tablo 8). Yapılan ki-kare analizi sonucunda cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,065)

**Tablo 8** Diğer Kampilobakterler üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı

	<b>Diğer Kampilobakterler - Sayı(%)</b>	<b>Diğer Kampilobakterler + Sayı (%)</b>	<b>p değeri</b>
Kadın	7495 (46,5)	27 (36,0)	0,065
Erkek	8594 (53,5)	48 (64,0)	

*Campylobacter spp.* üreyen toplam 168 kişinin numunelerinin %13,7'si kış , %31,5'i ilkbahar, %42,3'ü yaz, %12,5'inin ise sonbaharda alındığı saptanmıştır (Tablo 9). Yapılan ki-kare analizinde *Campylobacter spp.* pozitif olma olasılığının yaz ayında diğer aylara göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak da anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,001)

**Tablo 9** *Campylobacter spp.* üreyen örneklerdeki mevsimsel dağılım

	<b><i>Campylobacter spp</i> - Sayı(%)</b>	<b><i>Campylobacter spp</i> + Sayı (+)</b>	<b>p değeri</b>
Kış	3529 (22,1)	23 (13,7)	0,001
İlkbahar	3991 (25)	53 (31,5)	
Yaz	4472 (27,9)	71 (42,3)	
Sonbahar	4004 (25)	21 (12,5)	

Kültürde *Campylobacter jejuni* üreyen ve üremeyen gruplarda mevsimsel dağılım ki-kare analizi ile incelenmiştir. *Campylobacter jejuni* üreyen toplam 93 kişinin numunelerinin %11,8'i kış , %32,3'ü ilkbahar, %47,3'ü yaz, %8,6'sının ise sonbaharda alındığı saptanmıştır (Tablo 10). Yapılan ki-kare analizinde *Campylobacter jejuni* pozitif olma olasılığının yaz ayında diğer aylara göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak da anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,001).

**Tablo 10** *Campylobacter jejuni* üreyen örneklerdeki mevsimsel dağılım

	<i>Campylobacter jejuni</i> - Sayı(%)	<i>Campylobacter jejuni</i> + Sayı (%)	p değeri
Kış	3541 (22)	11 (11,8)	0,001
İlkbahar	4014 (25)	30 (32,3)	
Yaz	4499 (28)	44 (47,3)	
Sonbahar	4017 (25)	8 (8,6)	

Kültürde Diğer *Kampilobakterler* üreyen ve üremeyen gruplarda mevsimsel dağılım ki-kare analizi ile incelenmiştir. Diğer *Kampilobakterler* üreyen toplam 75 kişinin numunelerinin %16'sı kış , %30,7'si ilkbahar, %36,0'ı yaz, %17,3'ünün ise sonbaharda alındığı saptanmıştır (Tablo 11). Yapılan ki-kare analizinde Diğer *Kampilobakterler* pozitif olma olasılığının mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olmadığı saptanmıştır (p=0,298)

**Tablo 11** Diğer *Kampilobakterler* üreyen örneklerdeki mevsimsel dağılım

	Diğer <i>Kampilobakterler</i> - Sayı(%)	Diğer <i>Kampilobakterler</i> + Sayı (%)	p değeri
Kış	3540 (22)	12 (16,0)	0,298
İlkbahar	4021 (25)	23 (30,7)	
Yaz	4516 (28,1)	27 (36,0)	
Sonbahar	4012 (24,9)	13 (17,3)	

#### 4.2. *Salmonella spp.* ve *Shigella spp.* Kültür Sonuçları

Kültürde *Salmonella spp.* veya *Shigella spp.* üreyen ve üremeyen gruplardaki cinsiyet dağılımları ki-kare analizi ile incelenmiştir. *Salmonella spp.* veya *Shigella spp.* üreyen toplam 594 kişinin %52,5'i erkek iken %47,5'i kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır (Tablo 12). Yapılan ki-kare analizi sonucunda *Salmonella spp.* veya *Shigella spp.* üreyenlerin erkek olma olasılığı ile kadın cinsiyette olma olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ )

**Tablo 12** *Salmonella* veya *Shigella* üreyen örneklerdeki cinsiyet dağılımı

	<i>Salmonella spp.</i> / <i>Shigella spp.</i> - Sayı(%)	<i>Salomonella spp.</i> / <i>Shigella spp.</i> + Sayı (%)	p değeri
Kadın	7240 (46,4)	282 (47,5)	0,837
Erkek	8330 (52,6)	312 (52,5)	

Kültürde *Salmonella* veya *Shigella* üreyen ve üremeyen gruplarda mevsimsel dağılım ki-kare analizi ile incelenmiştir. *Salmonella* veya *Shigella* üreyen toplam 594 kişinin numunelerinin %12,8'i kış , %19,9'u ilkbahar, %38,2'si yaz, %29,1'inin ise sonbaharda alındığı saptanmıştır (Tablo 13). Yapılan ki-kare analizinde *Salmonella* veya *Shigella* pozitif olma olasılığının yaz ayında diğer aylara göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak da anlamlı olarak saptanmıştır ( $p=0,001$ )

**Tablo 13** *Salmonella* veya *Shigella* üreyen örneklerdeki mevsimsel dağılım

	<i>Salmonella spp.</i> / <i>Shigella spp.</i> - Sayı(%)	<i>Salmenalla spp.</i> / <i>Shigella spp.</i> + Sayı (%)	p değeri
Kış	3476 (22,3)	76 (12,8)	0,001
İlkbahar	3926 (25,2)	118 (19,9)	
Yaz	4316 (27,7)	227 (38,2)	
Sonbahar	3852 (24,7)	173 (29,1)	

Kültürde *Campylobacter spp.* / *Salmonella spp.* veya *Shigella spp.* üreyen ve üremeyenlerin yaş ortalamaları Student t testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda *Campylobacter spp.* üreyen grubun yaş ortalaması  $11,2 \pm 13,8$  iken üremeyen grubun yaş ortalaması  $28,4 \pm 28,4$ , *Salmonella spp.* veya *Shigella spp.* üreyen grubun yaş ortalaması  $12,5 \pm 17,5$ , üremeyen grubun yaş ortalaması ise  $28,4 \pm 28,4$  olduğu saptanmıştır (Tablo 14). Toplam 93 *Campylobacter jejuni* izolatının 42 (%45) si, 594 *Salmonella spp.* / *Shigella spp.* izolatının ise 295 (%50) 'i 5 yaş altı çocukların dışkı örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 5). Her iki grup için üreme görülenlerin yaşları ortalamaları üreme görülmeyenlerin yaşları ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür (Her iki grup için de p değeri= 0,001)

**Tablo 14** *Campylobacter spp.* / *Salmonella spp.* veya *Shigella spp.* üreyen örneklerdeki yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	Yaş Ortalaması (SS)	p değeri
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Campylobacter spp.</i> -	11,2 (13,8) 28,4 (28,4)	0,001
<i>Campylobacter jejuni</i> + <i>Campylobacter jejuni</i> -	9,8 (12,5) 28,4 (28,3)	0,001
Diğer Kampilobakterler + Diğer Kampilobakterler -	13,04 (15,2) 28,9 (28,3)	0,001
<i>Salmonella spp./Shigella spp.</i> + <i>Salmonella spp./Shigella spp.</i> -	12,5 (17,5) 28,4 (28,4)	0,001

## 5. TARTISMA

Enfeksiyöz ishaller tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Her gün iki binden fazla çocuk enfeksiyöz ishal nedeni ile ölmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde, ishal yüzünden ölümler nispeten az ancak ciddi sağlık maliyetleri ile birlikte önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmekteyken özellikle gelişmekte olan ülkelere 5 yaşın altındaki çocuklarda önde gelen ölüm nedenleri arasındadırlar [83,84]. *Campylobacter jejuni*, birçok gelişmiş ülkede ishalin en yaygın bildirilen bakteriyel nedenidir.

ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) 2017 yıllık epidemiyolojik raporlarında da *Campylobacter jejuni* nin gastrointestinal patojenler arasındaki yeri vurgulanırken 29 ülkenin katıldığı veri ağında yalnızca 2017 yılında 250 161 doğrulanmış *Campylobacter jejuni* vakasının olduğu belirtilmiştir [86].

CDC FoodNet (Center for Disease Prevention and Control Foodborne Disease Active Surveillance Network) 2015 sürveys raporlarında toplam 20 098 vakadan 6289 u *Campylobacter spp* olarak raporlanmış olup bunların 2437 (%38,8) si *Campylobacter jejuni* idi. Bu verilerle *Salmonella spp.*' den sonra besin kaynaklı hastalıklara en sık neden olan ikinci mikroorganizma olarak değerlendirilirken, kültür bağımsız (kültür dışı yöntemlerle tanımlama) sonuçlar da eklendiğinde 21835 vakada 8494 olup *Salmonella spp.*'den daha sık gözlemlendiğini belirtilmektedir. Yine aynı raporda *Campylobacter jejuni* enfeksiyonlarının beş yaş altı çocuklarda diğer yaşlara oranla daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir [87].

2018 yılında Ying Li ve arkadaşlarının Çin'in Beijing kentinde yaptıkları çalışmada *Campylobacter* görülme sıklığı %7 olduğu tespit edilmiş; akut gastroenterit tablolarında *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, ve *V. Parahaemolyticus* tan daha sık etken patojen olabileceği gösterilmiştir[94].

Sahra altı Afrika ülkelerini kapsayan bir sistematik derleme çalışmasında ise 15 kentten toplam 33 yayın verileri değerlendirilmiş ve ortalama *Campylobacter* görülme sıklığının %18,6 olduğu raporlanmıştır. Bu derlemedeki bir çalışmada Nigeria'nın %62,7 prevalansına sahip olduğunun bildirilmesi bu ülkelere enfeksiyöz ishallerin ve *Campylobacter jejuni* nin ne denli bir toplumsal sağlık sorunu oluşturduğunu göstermektedir[91].

Ülkemizdeki *Campylobacter jejuni* görülme sıklığı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. 2003 yılında Eskişehirde yapılan bir çalışmada akut gastroenteritli olgularda *Campylobacter jejuni* görülme sıklığı %0,63 olarak görülmüştür [96]. Yazıcı ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları akut gastroenteritli olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırıldığı çalışmada akut gastroenterit etkenleri arasında ilk sırayı Rotavirus olsa da bakteriyel etkenlerden en önemli patojen *Campylobacter jejuni* (%4,5) olmuştur [92]. Özkan ve arkadaşlarının çocukluk çağındaki akut gastroenteritli olgularda etiyolojik ajan araştırmasında ise *Campylobacter* görülme sıklığı %16,4 olarak belirlenmiştir[90]. Çiftçi ve arkadaşlarının 2017 yılındaki prevalans ve antimikrobiyal duyarlılık çalışmalarında, toplam 379 dışkı örneğinin 67 (%17.7)'sinde patojen mikroorganizma izole edilmiş, 42 (%62.7)'si *Campylobacter* ve 25 (%37.3)'i *Salmonella* olarak tanımlanmıştır. 42 *Campylobacter* izolatından 41'i *C. jejuni*, biri *C. coli* olarak tiplendirilmiştir[10].

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu bünyesinde Ulusal Enterik Patojen Surveyans Ağı (UEPLA) kapsamında 2015 verilerine 35 laboratuvarından bildirilen toplam 880 örnekten 86(%9) sı *Campylobacter jejuni* olarak doğrulanmıştır[85]. Bu raporda enterik patojen listesinde 692 (%61) örnekle birinci sırayı *Salmonella spp.* almıştır.

Çalışmaya dahil edilen 16164 dışkı örneğinin 168 (%1) 'nde *Campylobacter spp.* saptanabildi. Bu 168 izolatın 93 (0,5) 'ünün *Campylobacter jejuni* olduğu tespit edildi. *Salmonella spp* prevalansı ise 558 izolat ile % 3,5 olarak gözlemlendi ve kültür ile tespit edebildiğimiz patojen mikroorganizmalar arasında ilk sırada idi. Bu sonuçlar ile her iki patojen mikroorganizma için tespit edebildiğimiz prevalans değerleri hem diğer ülkelerdeki çalışmalar hem de ülkemizde yapılan birçok çalışmaya oranla düşük idi. Yukarıda bahsedilen çalışmalar da değerlendirildiğinde *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella spp.* prevalansları arasındaki fark *Campylobacter jejuni*' nin kültür yöntemi ile izolasyonunda daha sık sorunlar yaşandığını gösterebilir.

Ancak iki patojenin görülme sıklığı dikkate alındığında *Salmonella spp.* izolasyon şansının daha yüksek olması 2015 Ulusal Enterik Patojen Surveyans Ağı verileri ile uyumlu izlenmektedir ki bu da ülkemizdeki *Campylobacter jejuni* izolasyonu konusunda kültür yöntemlerinin yetersiz kalabildiğini düşündürmektedir. . Bu durum *Salmonella* kültürününün *Campylobacter jejuni* kültürü kadar zahmetli ve uzun süreli olmamasından kaynaklanmış

olabilir. Bunun yanı sıra *Campylobacter jejuni* üreyebilmek için özel besiyerleri ve mikroaerofilik ortam gereksinimi duyarken *Salmenalla* aerobik ortamda üreyebilmektedir. Bu sebeplerden *Salmonella* prevalansının *Campylobacter jejuni* ye oranla daha yüksek görülme sıklığı gözlenmiş olabilir.

Çalışmamızda *campylobacter jejuni* prevalansının düşük olmasının sebebi; kültürün duyarlılığı diğer yöntemlere nazaran düşük bir tanımlama yöntemi olması olabilir. Ancak ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da kültür ile izolasyon yöntemi kullanıldığı düşünülürse yöntem dışı diğer faktörlerin de izolasyonda başarısızlıklara neden olduğu söylenebilir. Bunlar arasında en önemlisi bizim laboratuvarımızda kültür plaklarının yalnızca 37 °C etüvde inkübasyon yapılabilip 42 °C inkübasyona alınmaması olabilir. Bunun yanısıra laboratuvarımızda hafta sonları da dahil 24 saat hasta sonuç raporu verilmesi sebebiyle kültür ekim basamaklarında birden çok kişi hizmet vermekte olup kültür ekim basamaklarında bir standardizasyon problemi yaşanmış olabilir. Laboratuvarımızda 2015-2019 yılları arasında laboratuvar bilgi işletim sistemi iki kez değişmiş olup bu sistemlere geçişler sırasında yada sonrasında veri kaybı problemleri yaşanmış olabilir ve özellikle de yaz aylarına denk gelebilecek bu değişiklikler prevalans sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamıza ait verilerde *Campylobacter Jejuni* üreyen 93 izolattan 42 (%45) si 5 yaş altı çocukların örneklerinden izole edildi ve üreme görülenlerin yaşları ortalamaları üreme görülmeyenlerin yaşları ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. (p değeri= 0,001). Bu durum *Campylobacter jejuni* nin bizim bölgemizde de sıklıkla beş yaş altı çocukları etkilediğini desteklemektedir.

*Campylobacter* enfeksiyonlarının genellikle yaz aylarında pik yaptığı gözlenmektedir. Öztürk ve arkadaşlarının Kayseri yaptıkları çalışmada, Haziran ve Ekim ayları arasında *Campylobacter* üretebildiklerini bildirmişlerdir. Çalışmada Aralık-Nisan ayları arasında izolasyon oranının düşük olduğunu, Mayıs-Ağustos ayları arasında yükseldiğini bildirmişlerdir [81].

Çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olacak şekilde *Campylobacter Jejuni* üreyen toplam 93 izolat değerlendirildiğinde, *Campylobacter jejuni* pozitif olma olasılığının yaz ayında diğer aylara göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak da anlamlı olarak saptanmıştır(p değeri= 0,001).

Bizim çalışmamızdan aldığımız sonuç, *Campylobacter jejuni* izolasyonunda kültür ile tanımlama yönteminin uğraştırıcı ve zaman alıcı oluşu izolasyonda başarısızlıklara, prevalans değerlerinin daha düşük gözlenmesine sebep olduğu söylenebilir.

## **6. ÖNERİLER**

Tüm dünyada enfeksiyöz ishaller özellikle 5 yaş altı çocuklarda önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır. *Campylobacter jejuni* 'nin enfeksiyöz ishal etkenleri içerisinde önemli patojen mikroorganizmalardan biridir. Bu patojenler gözlenen enfeksiyonlar sıklıkla kendini sınırlasa da bazı grup hastalarda antibiyotik tedavisi, hastaneye yatış veya enfeksiyon sonrası görülebilecek komplikasyonların tedavisi ve/veya rehabilitasyonu gerekmektedir. Hatta immunsuprese veya yaşlı grup hastalarda bu enfeksiyonlar ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu sebeple *Campylobacter jejuni* prevalans sonuçlarının doğru tespit edilmesi, değişen antibiyotik direnç durumları göz önüne alındığında akut gastroenterit vakalarında doğru tedavi planı oluşturmak için önemlidir. Bunun yanısıra gerçek görülme sıklığının bilinmesi bu enfeksiyonunun yayılımının önlenmesi için stratejiler geliştirilmesinde uyarıcı olacaktır.

-*Campylobacter jejuni* izolasyonunda kültür ile tanımlamanın duyarlılığının düşük olması sebebiyle 2015 Ulusal Enterik Patojen Surveyans Ağı önerilerinden de yola çıkarak bu mikroorganizmanın izolasyonunda moleküler yöntemlerin rutin laboratuvar yöntemleri arasına girmesini sağlayabilmek,

-Elde ettiğimiz yeni çalışma ve verilerin ilk olarak Ulusal Enterik Patojen Surveyans Ağı'na daha sonra da dünya surveyans sistemlerine katkıda bulunabilmek, birincil hedeflerimiz arasında olmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Mirva Lehtopolku, A.J.H., Anja Siitonen, Pentti Huovinen and Pirkko Kotilainen, *In vitro activities of 11 fluoroquinolones against 226 Campylobacter jejuni strains isolated from Finnish patients, with special reference to ciprofloxacin resistance.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005. 56: p. 1134–1138.
2. J. E. Moore, T.S., R. Smithson, H.O'Malley and P.G. Murphy, *Outbreak of campylobacter food-poisoning in Northern Ireland.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2000: p. 397-398.
3. Jorgen Engberg, P.G.-S., Flemming Scheutx, Eva Moller Nielsen, Stephen Louis William On and Kare Molbak, *Water-borne Campylobacter jejuni infection in a Danish town-a 6-week continuous source outbreak.* Clin Microbiol Infect, 1998. 4: p. 648-656.
4. Brent J. Gilpin, T.W., Shevaun Paine, Jill Sherwood, Graham Mackereth, Tim Wood, Tammy Hambling, Chris Hewison, Angela Brounts, Maurice Wilson, Paula Scholes, Beth Robson, Susan Lin, Angela Cornelius, Lucia Rivas, David T.S. Hayman, Nigel P. French, Ji Zhang, David A. Wilkinson, Anne C. Midwinter, Patrick J. Biggs, Anita Jagroop, Rachel Eyre, Michael G. Baker, Nicholas Jones, *A large scale waterborne Campylobacteriosis outbreak, Havelock North, New Zealand.* Journal of Infection, 2020. 81: p. 390-395.
5. Gupta SS, Mohammed MH, Ghosh TS, Kanungo S, Nair GB, Mande SS. Metagenome of the gut of a malnourished child. *Gut pathogens.* 2011;3(1):7. doi: 10.1186/1757-4749-3-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. YUN-SOOK KANG, Y.-S.C., SUN-KYUNG YOON, MYEONG-AE YU, CHANG-MIN KIM, JONG-OK LEE, AND YU-RYANG PYUN, *Prevalence and Antimicrobial Resistance of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli Isolated from Raw Chicken Meat and Human Stools in Korea.* 2005.

7. Rosa Simaluiza, Z.T.y.H.F., *Prevalence and antimicrobial behavior of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli in children with diarrhea in Loja city, Ecuador*. Comunicación Breve, 2017: p. 213-215.
8. Bernadeta Szczepanska, M.A., Dorota Spica and Jacek J. Klawe, *Prevalence and antimicrobial resistance of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolated from children and environmental sources in urban and suburban areas*. Szczepanska et al. BMC Microbiology, 2017. 17.
9. HIROKO SAGARA, A.M., NOBORU OKAMURA AND RINTARO NAKAYA, *Antimicrobial Resistance of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli with Special Reference to Plasmid Profiles of Japanese Clinical Isolates*. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1987. 31: p. 713-719.
10. Nurullah Çiftçi , H.T.-D., İnci Tuncer, *Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Campylobacter and Salmonella Species in Patients With Acute Gastroenteritis*. Klimik Dergisi, 2017. 32: p. 127-131.
11. David A. Alfredson, V.K., *Antibiotic resistance and resistancemechanisms inCampylobacter jejuni and Campylobacter coli*. FEMS Microbiol Lett., 2007. 277: p. 123-132.
12. Tuba Kayman, S.A., Fuat Aydin, and Orhan Şahin, *Antibiotic resistance of Campylobacter jejuni isolates recovered from humans with diarrhoea in Turkey*. Journal of Medical Microbiology, 2019. 68: p. 136–142.
13. Katrin Gaardbo Kuhn, K.M.N., Bernardo Guzman-Herrador, Linda Selje Sunde, Ruska Rimhanen-Finne, Linda T rönnerberg, Martin Rudbeck Jepsen, Reija Ruuhela,

- Wai Kwok Wong & Steen Ethelberg, *Campylobacter infections expected to increase due to climate change in Northern Europe*. Scientific Reports, 2020: p. 1-9.
14. Butzler JP, D.P., Detrain M, Dehaen F. , *Related vibrio in stools*. J Pediatr., 1973. 83: p. 493-495.
  15. Butzler, J.-P., *Campylobacter, from obscurity to celebrity*. Clinical Microbiology and Infection, 2004. 10: p. 868-876.
  16. POLAT, E., *AKUT İSHALLERDE CAMPYLOBACTER JEJUNİ VE DİĞER ETYOLOJİK AJANLARIN HIZLI TANISINDA MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN DEĞERİ*. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI, 2008: p. 16-17.
  17. Smith T, T.M., *Some morphological and biological characters of Spirilla (Vibriofoetus nsp.) associated with disease of fetal membranes in cattle*. J Exp Med., 1919. 30: p. 299–311.
  18. Jones FS, O.M., Little RB., *Vibrios (Vibrio jejuni n.sp.) associated with intestinal disorders of cows and calves*. J Exp Med., 1931. 53: p. 853–864.
  19. Stern NJ, K.S., *Campylobacter jejuni*. Foodborne Bacterial Pathogens, 1989: p. 71-110.
  20. Walker R, C.M., Lee EC, *Pathophysiology of Campylobacter enteritis*. Am Soc Microbiol, 1986: p. 81-86.
  21. On, S.L.W., *Taxonomy of Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter and related bacteria: Current status, future prospects and immediate concerns*. Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement, 2001. 90(30): p. 1S-15S.

22. Hansson I, Bacteriological and Epidemiological Studies of *Campylobacter* spp.in Swedish Broilers. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2007
23. LEY, P.V.A.J.D., *Proposal for a New Family, Campylobacteraceae*. INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY, 1991. 41: p. 451-455.
24. Stern NJ, K.S., *Campylobacter jejuni* In: Doyle MP. Marcel D (Ed), Foodborne Bacterial Pathogens, Inc NY, 1989: p. 71-110.
25. RM., S., *Genus Campylobacter*. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Krieg, NR, Holt, JG. (Ed), Williams&Wilkins, Baltimore, London, 1984: p. 111-118.
26. Buck GE, K.M., *Effect of moisture content of the medium on colony morphology of Campylobacter fetus subsp. jejuni*. J Clin Microbiol, 1981. 14(5): p. 585-586.
27. SLW., O., *Taxonomy of Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter and related bacteria: Current status, future prospects and immediate concerns*. J Appl Microbiol, 2001. 90: p. 1-15.
28. Hoffman PS, B.L., *Significance of Campylobacter in foods*. Dev In Food Microbiol, 1986. 2: p. 91-122.
29. Hazeleger W, W.J., Rombuts FM, Abee T., *Physiological activity of Campylobacter jejuni far below the minimal growth temperature*. Appl Environ Microbiol, 1998. 64(10): p. 3917–3922.
30. MB., S., *Diseases due to Campylobacter, Helicobacter and related bacteria*. J Comp Path, 1994. 111: p. 113-149.

31. E., B., *Campylobacter Infections: Food-borne sources and isolation methods*. J. Food Microbiol, 2000. 724(4): p. 151-156.
32. Corry JEL, P.D., Colin P, et al., *Culture media for the isolation of Campylobacters*. Int J Food Microbiol., 1995. 26(1): p. 43-76.
33. SF., P., *The physiology of Campylobacter species and its relevance to their role as foodborne pathogens*. Int J Food Microbiol., 2002. 74: p. 177-188.
34. Blaser M., A.B., *Campylobacter jejuni and Related Species*. Elsevier Churchill Livingstone, 2005. 2: p. 2548-2555.
35. Crushell E., H.S., Sharif F., Bourke B., *Enteric Campylobacter: Purging Its Secret?* Pediatr Res, 2004. 55: p. 3-12.
36. Trachoo N., *campylobacter jejuni*. An emerging pathogen. Songklanakarin J Sci Technol, 2003. 25(1): p. 141-157.
37. JM., K., *Pathogenesis of enteric infection by Canpylobacter* Microbiol, 1997. 143(1): p. 5-21.
38. JE., M., *Campylobacteri*. Whyte P Vet Res, 2005. 36(3): p. 536-539.
39. Tee W., M.A., *Campylobacter jejuni bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients*. Clin Infect Dis, 1998. 26(1): p. 91-96.
40. Hu L., B.M., Osorio M., Kopecko DJ., *Campylobacter jejuni and cytokine production in human dendritic cells*. Infect Immun, 2006. 74(5): p. 2697-2705.

41. Winn W, A.S., Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G eds, *Curved Gram negative bacilli and oxidase positive fermenters: Campylobacteraceae and Vibrionaceae*. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2006: p. 321-361.
42. Taylor DN., B.M., *Campylobacter infection* Plenum Medical Book Company, 1991: p. 151-160.
43. Sorvillo FJ., L.L., Waterman SH, *Incidence of Campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles Country*. J Acquir Immune Defic Syndr, 1991. 4(6): p. 598-602.
44. JL., P., *Campylobacter, helicobacter and related spiral bacteria*. Manual of Clinical Microbiology, 2005: p. 402-410.
45. Nachamkin I., R.G., *Campylobacter and Arcobacter*. Manual of Clinical Microbiology, 2003: p. 902-911.
46. Gun-Munro J., R.R., *Laboratory and clinical evaluation of isolation media for Campylobacter jejuni*. J Clin Microbiol, 1987. 25: p. 2274-2277.
47. Endtz HP., R.G., *Comparison of six media, including a semisolid agar, for the isolation of various Campylobacter species from stool specimens*. J Clin Microbiol, 1991. 29: p. 1007-1010.
48. Gençer B., Z.P., Kılıç S., Yurdakök K., Güvener E., *Campylobacter jejuni izolasyonunda kullanılan üç selektif besiyerinin karşılaştırılması* Mikrobiyol Bült., 2001. 35(1): p. 45-52.
49. Gilchrist MJ., G.C., Washington JA., *Evaluation of media for isolation of Campylobacter fetus subsp. jejuni from fecal specimens*. J Clin Microbiol, 1981. 14: p. 393-395.

50. Steele TW., M.S., *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): p. 363-365.
51. Winn W., A.S., *Infections of the Gastrointestinal Tract.* Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 2003: p. 79-82.
52. Barot MS., B.V., *Systematic investigation of enrichment media for wildtype Campylobacter jejuni strains.* J Clin Microbiol, 1984. 20: p. 77-80.
53. Moore J E, W.T.S., Wareing D R A, Humphrey T J, Murphy P G., *Prevalence of thermophilic Campylobacter spp. in ready- to-eat foods and raw poultry in Northern Ireland.* J. Food Protect, 2002. 65(8): p. 1326-1328.
54. Darka Ö, Y.Y.A., *Tavuk eti ve campylobacteriosis.* Hacettepe Tıp Dergisi, 2004. 35: p. 100-102.
55. De Boer E, H.M., *Cross-contamination with Campylobacter jejuni and Salmonella spp. from raw chicken products during food preparation.* J. Food Protect, 1990. 53 (12): p. 1067-1068.
56. Fahey T, M.D., Gunneburg C, Adak GK, Majid F, Kaczmarski E., *An outbreak of Campylobacter jejuni enteritis associated with failed milk pasteurization.* J. Infect, 1995. 31(2): p. 137-143.
57. L., M., *Waterborne outbreaks of Campylobacter enteritis in central Sweden.* Lancet, 1981. 8: p. 352-354.
58. Wj Snelling, M.M., Moore JE, *Under the Microscope Campylobacterler jejuni.* J.Appl. Microbiol, 2005. 41: p. 297-302.

59. Poly F, T.D., Stintzi A., *Genomic Diversity in Campylobacter jejuni: Identification of C. jejuni 81-176 Specific Genes*. J Clin Microbiol, 2005. 43(5): p. 2330–2338.
60. Murphy C, C.C., *Induction of an adaptive tolerance response in the food-borne pathogen Campylobacter jejuni*. FEMS Microbiology, 2003. 223: p. 89-93.
61. Elvers KT, G.W., *Role of an Inducible Single-Domain Hemoglobin in Mediating Resistance to Nitric Oxide and Nitrosative Stress in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli*. Journal Of Bacteriology, 2004. 8: p. 5332–5341.
62. Lin J , S.O., Michel LO, Zhang Q., *Critical role of multidrug efflux pump CmeABC in bile resistance and in vivo colonization of Campylobacter jejuni*. 71(8), 2003: p. 4250-4300.
63. Monteville MR, Y.J.E., Konkel M.E., *Maximal adherence and invasion of INT 407 cells by Campylobacter jejuni requires the CadF outer-membrane protein and microfilament reorganization*. Microbiology, 2003. 149: p. 153– 165.
64. Pei Z, B.C., Grignon B, Baqar S, Huang X., *Mutation in the peb1A locus of Campylobacter jejuni reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice*. Infect Immun, 1998. 66: p. 938-943.
65. Jin S, S.Y., Emili A, Sherman PM. Chan VL., *JlpA of Campylobacter jejuni interacts with surface-exposed heat shock protein 90alpha and triggers signalling pathways leading to the activation of NF-kappaB and p38 MAP kinase in epithelial cells*. Cell Microbiol, 2003. 5: p. 165-174.
66. Ketley MJ, K.M., *Campylobacter Molecular and Cellular Biology*. 1th ed Norfolk: Horizon Bioscience, 2005.

67. Zilbauera M, D.N., W. Wrenb B, Bajaj-Elliott M., *Campylobacter jejuni-mediated disease pathogenesis*: . Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2008. 102: p. 123-129.
68. Baron EJ, P.L., Finegold SM., *Vibrio and related species, Aeromonas, Plesiomonas, Campylobacter, Helicobacter and others*. Diagnostic Microbiology 9th. Ed.London: Mosby Year Book, 1994: p. 429-444.
69. M., S.R., *Bergey's Manual of Systematic Bacteriolog.2th Ed. USA*. Springer, 2005: p. 145–1165.
70. Vliet van AHM, K.J., *Pathogenesis of enteric Campylobacter infection*. J. Appl. Microbiol, 2001. 90: p. 45-56.
71. M., A.B., *Campylobacter jejuni infections: update on emerging issues and trends*. Clin. Infect. Dis, 2001. 32: p. 1201-1206.
72. J., B.M., *Epidemiologic and clinical features of Campylobacterjejuni infections*. J. Infect. Dis, 1997. 176: p. 103-105.
73. RT., B., *Beasley SW. Infection and the gut*. Semin. Pediatr. Surg, 2003. 12: p. 265-274.
74. Kendell EJ, T.E., *Campylobacter enteritis in general practice*. J Hyg, 1982. 88: p. 155-163.
75. Blaser M, H.H., Powers B, Wang W., *Extra intestinal Campylobacter jejuni and Campylobacter coli infections: host factors and strain characteristics*. J.Infect. Dis, 1986. 153: p. 552-559.

76. Rees JH, S.S., Gregson NA, Hughes RAC, *A prospective case control study to investigate the relationship between Campylobacter jejune infection and Guillain-Barre syndrome.* N Engl J Med, 1995. 333: p. 1374-1379.
77. Wilke Topçu A, S.G., Doğanay M, *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* Nobel Matbacılık, 2. Baskı, 2002: p. 1638-1643.
78. Gibreel A, T.D.E., *Macrolide resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli.* J Antimicrob Chemother, 2006. 58: p. 243-255.
79. D'lima CB, M.W., Mandrell RE, Wright SL, Siletzky R M, Carver D K, Kathariou S., *Clonal Population Structure and Specific Genotypes of Multidrug-Resistant Campylobacter coli from Turkeys.* Appl. Environ. Microbiol, 2007. 73: p. 2156-2164.
80. İbrahim B, Enfeksiyöz ishallerde Campylobacter jejuni prevalansının çeşitli yöntemlerle araştırılması, ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI, Doktora Tezi.
81. Öztürk R., Midilli K., Okyay K. Çocuk ve erişkin yaş grubu sürgün olgularında *Campylobacter jejuni* ve sıklığının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 1994; 24: 42-5.
82. Klein EJ, Boster D R, Stapp J R, Wells J G, et al .Diarrhea Etiology in a Children's Hospital Emergency Department: A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2006; 43:807–813
- 83) T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi,cilt III.Akut Sendromik Yaklaşım Rehberi.Akut Gastroenterit(Akut sulu/kanlı ishallerde sendromik yaklaşım).Ankara-2014

- 84) World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhea. WGO, 2008  
[http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/01\\_acute\\_diarrhea.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/01_acute_diarrhea.pdf)
- 85) ULUSAL ENTERİK PATOJENLER LABORATUVAR SÜRVEYANS AĞI (UEPLA) XXXVII. TÜRK MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ 16-20 KASIM 2016
- 86) European Centre for Disease Prevention and Control(ECDC) . Campylobacteriosis- Annual Epidemiological Report for 2017. 8 Apr 2019
- 87) Centre for Disease Prevention and Control(CDC). Foodborne Disease Active Surveillance Network 2015 Surveillance Report
- 88) Olson, C. K., S. Ethelberg, W. van Pelt, and R. V. Tauxe. 2008. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in industrialized nations, p. 163–189. In I. Nachamkin, C. M. Szymanski, and M. J. Blaser (ed.), *Campylobacter*, 3rd ed. ASM Press, Washington, DC.
- 89) Samuel MC, Vugia DJ, Shallow S, Marcus R, Segler S, McGivern T, Kassenborg H, Reilly K, Kennedy M, Angulo F, Tauxe RV. 2004. Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999. *Clin Infect Dis* 38(Suppl 3):165–174. 23.
- 90) Özkan A. Çocukluk çağı akut gastroenterit olgularında etiyolojik ajanların belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana. 2005.
- 91) Gahamanyi N, Mboera LEG, Matee MI, Mutangana D, Komba EVG. Prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance profiles of thermophilic *campylobacter* species in humans and animals in sub-saharan Africa: a systematic review. *Int J Microbiol.* (2020) 2020:1–12. 10.1155/2020/2092478 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- 92) Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaoğlu AÖ. Akut gastroenteritli olguların dıđkđ örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin arağtırılması. ANKEM Derg 2009;23(2):59-65
- 93) Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a 'new' disease. BMJ 1977; 2:9–11.
- 94) Li Y, Zhang S, He M, Zhang Y, Fu Y, Liang H, Jing H, Li Y, Ma H, Zhang M. Prevalence and Molecular Characterization of *Campylobacter* spp. Isolated from Patients with Diarrhea in Shunyi, Beijing. Front Microbiol. 2018 Jan 26;9:52. doi: 10.3389/fmicb.2018.00052. PMID: 29434579; PMCID: PMC5790792.
- 95) Gahamanyi N, Mboera LEG, Matee MI, Mutangana D, Komba EVG. Prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance profiles of thermophilic *campylobacter* species in humans and animals in sub-saharan Africa: a systematic review. *Int J Microbiol.* (2020) 2020:1–12. 10.1155/2020/2092478 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- 96) Kanan B, Akđit F. Akut gastroenteritli olgularda *Campylobacter* sıklığının arağtırılması. İnfek Derg 2003;17(1):11-14.

