DİYARELİ OLGULARDAN ELDE EDİLEN DIŞKI ÖRNEKLERİNDE *E. COLİ O157: H7* ARAŞTIRILMASI

Fatma Nesime GELEN

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halil YAZGI

Yüksek Lisans Tezi- 2014

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYARELİ OLGULARDAN ELDE EDİLEN DIŞKI ÖRNEKLERİNDE *E. COLİ O157: H7* ARAŞTIRILMASI

Fatma Nesime GELEN

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halil YAZGI

ERZURUM
2014

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARELİ OLGULARDAN ELDE EDİLEN DIŞKI ÖRNEKLERİNDE *E. COLİ O157: H7* ARAŞTIRILMASI

Fatma Nesime GELEN

Tez Savunma Tarihi : 07.02.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Halil YAZGI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ahmet AYYILDIZ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Halil YAZGI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Emine PARLAK (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **III**

ÖZET ..... **IV**

ABSTRACT ..... **V**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VI**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VIII**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **IX**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Tarihçe 4

2.2. Genel Özellikler 4

2.2.1. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri 4

2.2.2. Kültür Özellikleri 5

2.2.3. Biyokimyasal Özellikler 6

2.2.4. Direnç 8

2.2.5. Antijenik yapı 8

2.2.6. Virulans ve Patojenite Özellikleri 10

2.2.7. Laboratuar Tanı 12

2.2.8. Tedavi 12

2.2.9. Korunma ve Kontrol 13

2.3. *Escerichia coli*'nin Yaptığı Hastalıklar 13

2.3.1. Bağırsak Dışı Hastalıkları 14

2.3.2. Bağırsakta Oluşturdukları Hastalıklar 14

2.3.2.1. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) 15

2.3.2.2. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC) 16

2.3.2.3. Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) 17

2.3.2.4. Enteroagregatif *E. coli* (EAggEC) 18

2.3.2.5. Diffüz aderans gösteren *E. coli* (DAEC) 19

2.3.2.6. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) 19

2.4. *E. coli O157: H7* 20

3. MATERYAL VE METOT 30

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler 30

3.2. Yöntem 31

4. BULGULAR 37

5. TARTIŞMA 38

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 49

KAYNAKLAR 50

EKLER 70

EK-1. ÖZGEÇMİŞ 70

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU 71

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezin belirlenip hazırlanmasında destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Halil Yazgı hocama, bu süreçteki hoşgörülerinden ötürü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Ayyıldız hocama ve Prof. Dr. Selahattin Çelebi hocama teşekkür ederim. Tezin hazırlık aşamasındaki desteklerinden dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Osman Aktaş ve Doç. Dr. M. Hamidullah Uyanık hocalarıma, örneklerin toplanmasında emeği geçen yüksek lisans arkadaşım Emine Acar ve mikrobiyoloji laboratuvarı personeline, ayrıca tez çalışmam boyunca manevi varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim değerli amcam Asım Gelen ve değerli arkadaşım Elif Erçarıkcı' ya ve son olarak da tezimin çalışma ve yazım aşamasında her zaman destekçim olan sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Fatma Nesime GELEN

ÖZET

Diyareli Olgulardan Elde Edilen Dışkı Örneklerinde *E. coli O157: H7* Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Arastırma ve Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na toplam 130 adet diyareli hastadan gönderilen dışkı örnekleri incelenerek, bu örneklerde *E. coli O157: H7* serotipinin varlığı araştırıldı.

Materyal ve Metot: 104 adet poliklinik ve 26 adet klinik hastalarının örneklerinden Sorbitollü MacConkey (SMAC) besiyerine ekimler yapıldı. Gözlenen şeffaf kolonilere serolojik yöntemler uygulandı.

Bulgular: Klinik hastalarının 9 (%34.61)'u, poliklinik hastalarının 21 (%20.19)'i sorbitol negatif olmak üzere toplam 30 adet sorbitol negatif koloni elde edildi. Klinik hastalarından gelen örneklerden 17 (%65.38)'si, poliklinik hastalarından gelen örneklerden 83 (%79.8)'ü sorbitol pozitif olmak üzere, toplam 100 adet sorbitol pozitif koloni elde edildi ve bu koloniler değerlendirmeye alınmadı.

Sonuç: Sorbitol negatif kolonilerden alınarak yapılan serolojik incelemeler sonucunda *E. coli O157: H7* suşuna rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: *E. coli O157: H7*, serolojik yöntemler, SMAC besiyeri, sorbitol

ABSTRACT

In Stool Samples Which Are Obtain From Patients With Diarrhea *E. coli O157: H7* Research

Aim: In this study, by investigating of the stool samples at total of 130 units of the patients with diarrhea which were sent to the Atatürk University Faculty of Medicine Investigation Hospital's Microbiology Laboratory, the existence of *E. coli O157: H7* serotype was investigated in this samples.

Material and Method: Cultures were done to SMAC medium from the samples of 104 units of outpatient clinic patients and 26 units of clinic patients. Serologic investigations were applied to transparently colonies observed.

Results: 9 units (%34.61) of clinic patients and 21 units (%20.19) of outpatient clinic patients that are totaly 30 units which were sorbitol negative (-) colonies were obtained. 17 units (% 65.38) of clinic patients and 83 units (%79.8) of outpatient clinic patients that are totaly 100 units which were sorbitol positive (+) colonies were obtained and this colonies weren't appraised.

Conclusion: At the result of serologic investigations which were gained from sorbitol (-) negative colonies, *E. coli O157: H7* strains weren't come across.

Key Words: *E. coli O157: H7,* serological methods, SMAC medium, sorbitol

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DAEC **:** Diffüz aderans gösteren *E. coli*

EAggEC **:** Enteroagregativ *E. coli*

EHEC **:** Enterohemorajik *E. coli*

EIEC **:** Enteroinvaziv *E. coli*

ELİZA **:** Enzyme- linked immuno sorbent assay

EMB **:** Eozin metilen blue

EPEC **:** Enteropatojenik *E. coli*

ETEC **:** Enterotoksijenik *E. coli*

HC **:** Hemorrhagic colitis

HUS **:** Hemolitik üremik sendrom

IMVIC **:** İndole, methyl red, voges- proskauer, citrate test

LPS **:** Lipopolisakkarit

LT **:** Labil toksin

MIO **:** Motility- Indole- Ornithine agar

MR **:** Methyl red

MRHA **:** Mannoza dirençli hemaglutinasyon

MSHA **:** Mannoza duyarlı hemaglutinasyon

PCR **:** Polymerase zincir reaksiyonu

SLT **:** Shiga like toksin

SMAC **:** Sorbitol MacConkey agar

ST **:** Stabil toksin

STEC **:** Shiga toksijenik *E. coli*

Stx **:** Shiga toksin

TSB **:** Trypticase soy broth

TSI **:** Triple sugar iron agar

TTP **:** Trombotik trombositopenik purpura

VT **:** Verotoksin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. *Escherichia coli*'nin mikroskop görüntüsü 5

Şekil 2.2. Kanlı agarda *E. coli* kolonisi 6

Şekil 2.3. McConkey agarda *E. coli* kolonisi 6

Şekil 2.4. *E. coli*'nin IMVIC test sonuçları 7

Şekil 3.1. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'ndan temin edilen kontrol suşu ekimleri 32

Şekil 3.2. Sorbitollü Macconkey'de pozitif koloniler 33

Şekil 3.3. *E. coli O157:H7*'nin indol besiyeri ekiminde pozitif ve negatif sonuç..... 33

Şekil 3.4. TSI agar sonuçları 34

Şekil 3.5. Sitrat besiyeri **a)** sitrat'ı karbon kaynağı olarak kullanan **b)** sitrat'ı karbon kaynağı olarak kullanamayan bakterilerin sonucu..... 35

Şekil 3.6. Mio besiyeri..... 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 2.1. Diyareye sebep olan *E. coli*'nin Sıklıkla gözlenen o serotipleri 20

Tablo 5.1. Dünyada *E. coli* O157'nin sebep olduğu salgınlar 21

Tablo 5.2. Dünyada *E. coli O157* serotipi haricindeki serotiplerin yaptığı salgınlar..... 22

1. GİRİŞ

Escherichia coli kalın bağırsak florası içinde varlığını sürdüren en yaygın fakültatif anaerob bakterilerden biridir.[1]

E. coli, bakterilerin biyolojisinin anlaşılması nedeniyle üzerinde çok sık çalışılan mikrobiyolojik modeldir.[2] Bakteriyel konjügasyon, genetik rekombinasyon, operon terimlerinin ortaya çıkarılmasında, DNA'nın çoğalması, protein sentezi gibi önemli olayların gözlenmesinde *E. coli* bakterisi model olarak kullanılmıştır.[3] Canlılar içinde en ayrıntılı ve en iyi incelenmiş organizma olduğu söylenebilir.[4]

Enterobacteriaceae ailesi içerisinde yer alan *E. coli* insanlar için fırsatçı patojenliği ile önem kazanan bir bakteridir. *E. coli* doğumdan itibaren birkaç saat veya birkaç gün içinde sıcakkanlı hayvanların gastrointestinal yoluna yerleşir. *E. coli* suşlarının çoğu ince bağırsak ve kalın bağırsağın distal bölgesinde yüzeyi kaplayan mukusa tutunabilmektedir.[5]

Hayvanlarda etki göstermeyen bazı *E. coli* serotipleri insana bulaştıklarında hastalık nedeni olabilirler. Bunların en bilineni kanlı ishale ve ölüme yol açabilen *O157:H7* olarak bilinen serotiptir.[6]

Escherichia coli O157:H7; bir besin zehirlenmesi etmenidir.[6] 1982'de patojen olarak kesin bir şekilde tanımlanmıştır. Coğrafik olarak büyük ölçüde Kuzey Amerika'da odaklanmaktadır, ancak son yıllardaki raporlar göstermektedir ki *E. coli O157: H7* dünyanın diğer bölgelerinde de bir insan patojeni olarak etki göstermektedir. *E. coli O157:H7*'nin infeksiyon dozu çok düşüktür, bu yüzden çok çabuk ve kolay bir şekilde enfeksiyon ortaya çıkarabilir.[7] Bulaş sadece kontamine gıdalarla değil aynı zamanda kişiden kişiye bulaş şeklinde de gelişmektedir.[8]

Toplum sağlığı açısından proteinli gıdalarla beslenmek oldukça önemlidir. Bu proteinli gıdaların en önemli grubunu oluşturan hayvansal proteinler et ve et

ürünlerinden karşılanmaktadır. Uygun miktarda hayvansal protein tüketimi insanın fizyolojik gelişimi açısından çok önemlidir. Bebeklerin zihinsel gelişimi için, anne karnındayken ve doğduktan sonra, annenin uygun miktarda hayvansal protein alımı zorunludur. Fakat toplum sağlığı açısından bu kadar önemli olan bu hayvansal proteinleri içeren gıdalar uygun olmayan ortamlarda üretildiği zaman gıda kaynaklı hastalıklar bakımından risk etmeni olmaktadırlar. Gıda kaynaklı hastalıklara yol açan en önemli patojenlerden birisi de günümüzde gittikçe önem kazanan *E. coli O157: H7*'dir.[9]

E. coli O157:H7 gıda kaynaklı bir patojen olduğundan bulaş çeşitli yollarda gerçekleşmektedir. Bunlar;

- Büyükbaş ve kanatlı hayvanların karkasları kesim esnasında kontamine olabilir.
- Taze sebze ve meyveler hayvan gübresi veya insan pisliği ile kontamine olmuş su ile sulanır veya yıkanırsa kontamine olabilir.
- Gıdaların işlenmesi ve üretimi esnasında gıdalara kontamine olabilir.
- Gıda ile uğraşan enfekte kişi ellerini yıkamazsa gıda mikroorganizma ile kontamine olabilir.
- Mutfakta, farklı gıdalarda aynı bıçak ve kesme tahtasının kullanımıyla bulaş olabilir.
- Tamamen pişmiş bir gıda, çiğ bir gıdayla temasa geçerse tekrar kontamine olabilir.[10]

Erzurum yöresinde insanlar daha çok büyükbaş hayvancılıkla uğraştığından, et ürünlerine özellikle işlenmiş et ürünlerine ve ızgara ete, yöresel olarak da çağ kebaba ilgi fazla olduğundan yöre insanlarının risk altında olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı'na gönderilen diyareli hastalardan alınan dışkı örnekleri incelendi ve *E. coli O157: H7* serotipinin varlığının araştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Escherichia coli ilk defa 1885 yılında Alman çocuk doktoru Theodor Bald Escherich tarafından yenidoğanların intestinal florasının gelişimi ile ilgili çalışmaları sırasında tanımlanmıştır.[7,11,12] Önceleri *Bacterium coli commune* olarak, 1919'da Castellani ve Chalmer tarafından '*Escherichia*' cins adı önerildikten sonra ise *Escherichia coli* olarak isimlendirilmiştir.[13]

E. coli çoğunlukla kalın bağırsakta ya da diğer bir değişle "kolon" da bulunur. Tür ismi olan "*coli*" de buradan gelir.[14]

2.2. Genel Özellikler

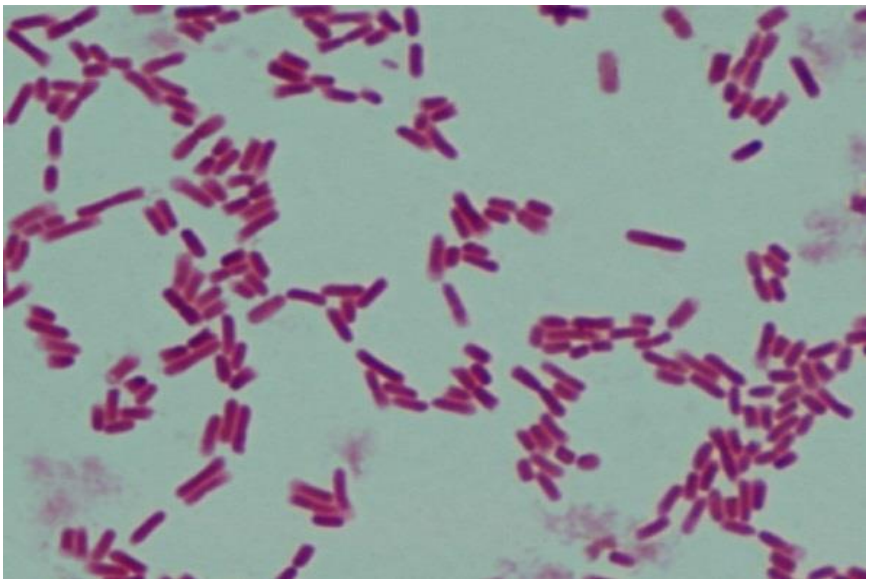
E. coli, Enterobactericeae familyasında *Escherichia* genusu içinde yer alır.[1,5] *Enterobacteriaceae* familyasında insanlar için patojen olan bakterilerin bir kısmı insan ya da hayvan bağırsak florası içerisinde sürekli olarak, bir kısmı da bazen bağırsak florasına dahil olurlar.[15] *Escherichia coli* ise insanların ve hayvanların kalın bağırsağında yaşayan normal flora bakterisidir.[1,16] Kalın bağırsak florası içinde yer alan en yaygın fakultatif anaerob türü *E. coli*'dir.[5] Gaitanın gramında 10^5-10^9 *E.coli* bulunur.[16]

E. coli bağırsak dışında da uzun süre canlı kalabilir ve bu sebeple toprakta ve suda yaygın olarak bulunur.[16]

2.2.1. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

E. coli, yaklaşık olarak 2-6 μm boyunda ve 1-1,5 μm enindedir. Düz çomak şeklinde, uçları yuvarlaktır.[1, 17] Bazı kültürde kısa ve koka benzer, bazı kültürlerde de normalden uzun Y harfi gibi dallanan flamentli yapıdadır.[5,7,17] Peritriş kirpikleri sayesinde hareketlidir fakat hareketleri yavaştır, hareketsiz suşları da vardır.[5,18]

Bakteriyolojik boyalarla iyi boyanırlar ve gram negatiftirler.[5,17] Kapsül bulundururlar.[17] Endospor oluşturmazlar.[16]



Şekil 2.1. *Escherichia coli*'nin mikroskop görüntüsü[19]

2.2.2. Kültür Özellikleri

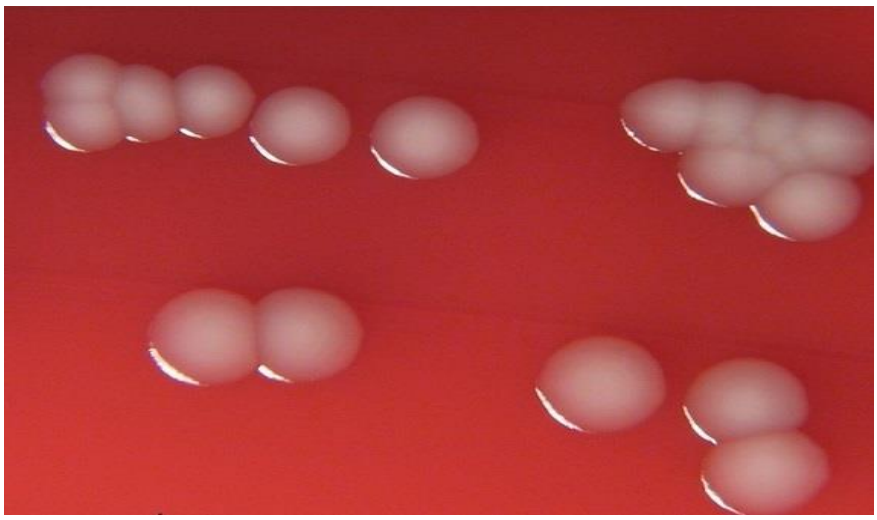
E. coli, jeloz ve buyyon gibi kan, serum, asit sıvısı, glikoz gibi maddeler ilave edilmemiş genel kullanım besiyerlerinde kolayca ürer.[1,5,15,17,20] Fakültatif anaerobtur ve optimal üreme ısısı 37 ˚C dir.[5,13,17] Laboratuvar besiyerlerinde 18-44˚C de ürer.[17]

Bu bakterinin 44 ˚C de üreyebilmesi onlara benzeyen *Enterobacter* ve *Serratia* gibi bakterilerden ayırt edilebilmesini sağlar.[7, 17]

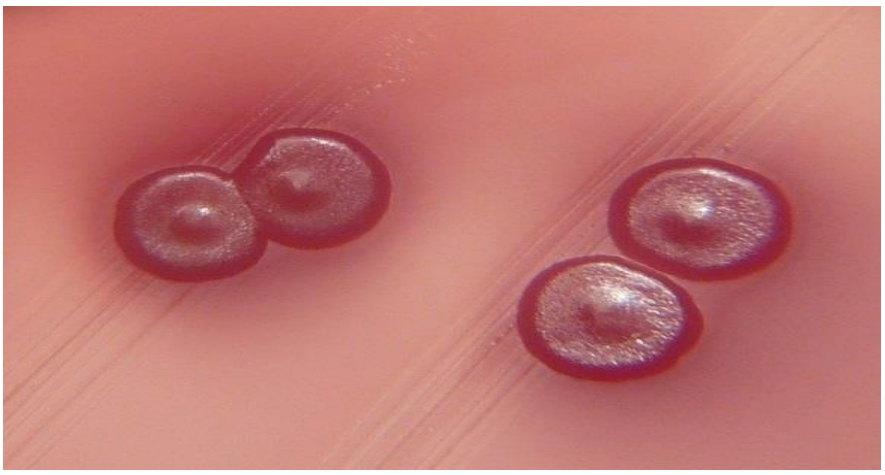
Isı, üreme süresi ve üreme periyodunda organizmaların sayısını etkiler.[21] pH:5-8 arasında üreyebilir fakat optimum üreme pH sı 7.2 dir.[5,17]

Jeloz besiyerinde 18 saatte 2-3 mm çapında hafif kabarık, yuvarlak, kenarları düzgün, gri-beyaz parlak S tipi koloniler yaparlar.[1,17] Bazı *E. coli* suşlarının kolonileri mukoid olan M koloni halindedir. R koloni olanları da gözlenmiştir.[17] Kanlı agarda koloniler hafif nemli görünür ve bazı *E. coli* suşları kanlı agarda beta hemoliz yapar.[5] Özellikle idrar yolu infeksiyonlarından izole edilenler hemoliz yapabilir.[17] İndikatör boya ve laktoz katılarak hazırlanan MacConkey ve EMB agar gibi besiyerlerinde laktoz

pozitif bakteriler besiyeri içindeki indikatörün rengini açığa çıkararak koyu renkli kolonilerin oluşmasına neden olur.[22] EMB agarda koyu siyah-yeşil metalik refleli, MacConkey agarda parlak pembe, Tergitol-7 agarda sarı renkli koloniler oluşturur. *E. coli* sıvı besiyerlerinde kısa bir sürede bulanıklığa neden olur.[21]



Şekil 2.2. Kanlı agarda *E. coli* kolonisi.[19]



Şekil 2.3. McConkey agarda *E. coli* kolonisi.[19]

2.2.3. Biyokimyasal Özellikler

Glikoz ve diğer karbonhidratları asit ve gaz yaparak parçalar.[15,22] Nişastadan gaz oluşturmazlar.[15,17]

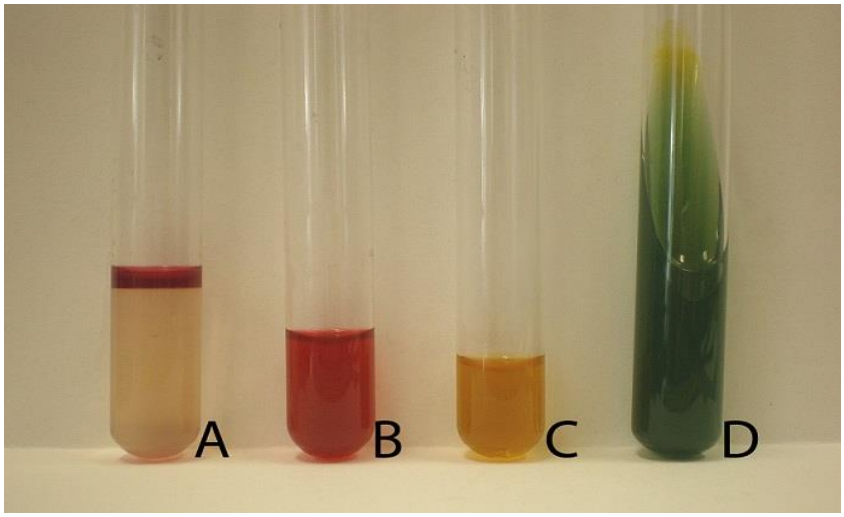
E. coli'yi tanımlarken şu üç özellikten özellikle faydalanılır. Çoğu *E. coli* suşları laktozu fermente eder ve bundan asit ve gaz oluşturur, indol üretir ve beta-

glucuronidase enzimine sahiptir. Beta-glucuronidase *E. coli*'yi özellikle su numunelerinde belirlemek için faydalıdır.[14]

En önemli özelliklerinden birisi laktoz fermantasyonunun pozitif sonuç vermesidir.[22] Laktoza olan bu pozitif etki laktoza etki etmeyen *Salmonella* ve *Shigella* gibi diğer bağırsak bakterilerinden ayırmaya yarar. Bu nedenle EMB, *Salmonella Shigella* agar, MacConkey agar gibi içinde ayraç bulunan besiyerleri *E. coli*'yi dışkıda birlikte bulunduğu diğer laktoz olumsuz bakterilerden ayırt edilmesinde yardımcı olur.[1, 17]

Asit oluşturması sebebiyle metil kırmızısının rengini sarıya çevirir ve MR pozitif olarak kabul edilir. Laktik asit, asetik asit ve pürivik asit olmak üzere üç asit oluşturur. Oluşturduğu gaz ise 1/1 oranında H_2 ve CO_2 den meydana gelir.[16]

Karbon kaynağı olarak sitratı kullanmaz, asetatı kullanabilir. Neredeyse tüm *E. coli*'ler potasyum siyanid varlığında üremezler. Lizin dekarboksilaz deneyi pozitif, katalaz pozitif, oksidaz negatiftir. Nitrattan nitrit, triptofandan indol oluşturur. Üreyi parçalamaz, sitratı kullanmaz. IMVIC testi (+, +, - , -) dir. TSİ besiyerinde dipte gaz oluşturur, hem dipte hem yatık kısımda asit (sarı) reaksiyon gösterir. H_2S oluşumu gözlenmez.[1,5,15]



Şekil 2.4. *E. coli*'nin IMVIC test sonuçları.[23]

2.2.4. Direnç

E. coli suşları malaşit yeşili, fuksin, sodyum tetratiyonat, bizmut sitrat, sodyum deosikolat, sodyum sülfat, safra tuzları gibi çeşitli kimyasal maddelere ve boyalara *Shigella* ve *Salmonella'*lardan daha hassastır. Bu özellik kullanılarak dışkıda bulunan diğer bakterileri izole ederken, *E. coli*'nin üremesini engellemek için içerisinde bu maddeleri bulunduran selektif besiyerleri hazırlanır. Bunun haricinde direnç bakımından diğer enterobakterler ile hemen hemen aynıdır.[5]

%7 NaCl içeren besiyerlerinde üreyemezler. Böyle besiyerleri bu özelliği sayesinde *E. coli*'nin üremesini engeller ve dışkı örneklerinden *stafilokok* izolasyonunun sağlamasında yardımcı olur.[17]

2.2.5. Antijenik yapı

Bütün bağırsak bakterilerinde görüldüğü gibi *E. coli*'de de karmaşık, fakat iyi bir antijen yapısı ve değişik antijen tipleri bulunmaktadır. [1, 15, 17]

E. coli'nin antijenik yapısı diğer *Enterobacteriaceae* bakterilerinin antijenik yapısına benzer. Somatik (O), kirpik (H) ve kapsül (K) antijenlerine sahiptir.[5,15,17] Bu antijenlerin özelliklerine göre gruplara ve tiplere ayrılırlar. Kauffman tarafından geliştirilen serotip şemasına göre *E. coli*'de 170'den fazla O, 56 H ve 80 K antijeni tanımlanmıştır. Somatik antijenleri ortak olan *Salmonella, Shigella, Citrobacter* ve *Providencia* cinsi bakterilerde serolojik tanıda çarpraz reaksiyonlar gözlenir. Kapsül antijenleri 100˚C de 1-2 saat kaynatılırsa inhibe olur.[22]

E. coli'ler serolojik yönden O antijenlerine göre gruplara, H ve K antijenlerine göre de serovarlara ayrılırlar.[17] Antijen yapılarının belirlenmesinden özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlanılır.[5, 20]

Somatik (O) antijenleri: O antijenlerini, dış hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) tabaka oluşturur.[13] LPS tabakası 3 komponentten oluşur. En dışta

somatik O polisakkariti, ortada *Enterobactericeae* üyelerinde ortak olarak bulunan kor polisakkariti ve en altta lipit A yer almaktadır. O polisakkariti tür içinde yer alan suşları tanımlamak için önemlidir. Lipid A endotoksin aktivitesinden sorumlu olan virülans faktörüdür.[24]

O antijenlerinin dış kısmında bulunan polisakkarit yan zincirleri türlere veya serovarlara ayrılma özelliğini sağlar. Bu yan zincirlerde yer alan oligosakkaritlere ve bu oligosakkaritlerin farklı bağlanmalarına bağlı olarak farklı antijenik özellikler ortaya çıkar ve böylece bir türde farklı serovarların gözlenmesini sağlar. Yani bir suşun O antijenlerinden söz edildiğinde kastedilen bu spesifik polisakkarit yan zincirleridir. O antijenleri 100˚C ısıya 2,5 saat, %96'lık alkole 4 saat dayanır. Asitlere dayanıklıdır. Formaldehit karşısında etkinliğini yitirir.[13]

Antiserumdaki antikorlar Ig M yapısındadır.[25]

Kirpik (H) antijenleri: Miktarı az olan kirpik antijenleri hareketli suşlarda bulunur.[1, 17]

H antijeni flajellanın bir parçasıdır ve bu antijenin eksik olduğu suşlar flajellasını kaybeder ve hareketsizleşir.[25]

Protein yapısında olan H antijenlerinin aminoasit dizilimlerindeki farklılıklar, çeşitli H antijeni tiplerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Somatik (O) antijenlerin aksine protein yapısı nedeniyle ısıya, alkole ve asite duyarlı, formaldehite ise dirençlidir.[26] H antiserumundaki antikorlar Ig G yapısındadır.[27]

E. coli'de 60'a yakın H antijeni gözlenmiştir. *E. coli O157: H7* serotipi dışında H antijenini belirlemek pratik öneme sahip değildir.[13]

Kapsül (K) antijenleri: Bu antijenlerin bulunduğu *E. coli* bakterileri O antiserumları ile aglutine olmaz. Polisakkarit yapısında olup ısıya dayanıklıdır. 100-120 ˚C de 1-2 saat kaynatma sonucu yapısı bozulur.[1,27] K antijenleri önceden L, A, B

şeklinde 3 alt tip olarak gruplandırılırdı. Bugün ise A antijeni grup 1 kapsüler polisakkarit olarak, B ve L antijenleri ise grup 2 kapsüler polisakkaritler olarak adlandırılır.[13]

- L antijeni: Bu antijene sahip *E. coli* suşları genellikle fareler için toksiktir. Isıya dayanıksız bir antijendir.[20]

-A antijeni: Bu antijene sahip suşların kolonileri opak, M koloni özelliğinde ve mukoiddir. Kapsüllü bakterilerin polisakkaritleridir.[20] Kaynatılmaya dayanıklıdır ve az sayıdaki serogrup tarafından oluşturulur.[13]

-B antijeni: L antijenine benzer, sıcaklığa duyarlıdır. Gastroenterit yapan suşlarda bulunur. Çocuklarda gözlenen epidemik diyarelerde etken *E. Coli* suşlarında bulundukları gösterilmiştir.[20] Sadece B antijeni patojenitede rol oynar.[1,27]

Fimbria antijenleri: Bakteri yüzeyinde bulunan kısa uzantılardır.[20] Dokulara tutunma işlemi için gereklidir ve bu yüzden önemli bir virulans faktörüdür.[5]

Fimbriya içeren bakteriler insan ve farklı hayvanların eritrositlerini aglütine etme eğilimindedirler. Bakteriler, katı besiyerlerinde tekrarlanan pasajlarla çoğaltılırsa fimbriyalarını kaybedebilir. Bakterilerin sıvı besiyerinde üretilmeleri fimbriyaların gelişmelerini sağlar.[20]

Bir *E. Coli'*de antijenik formül sırası ile O, K, H ve F antijenleri ile ya da bu antijenlerden gözlenenleri ile yazılarak belirtilir. Örneğin O78: H20, O18: K1: H7 ya da O6: K2: H1: F7 gibi. Hareket ve fimbriya gözlenmeyen suşlar H-, F- olarak gösterilebilir. Örneğin O157: H- gibi.[13]

2.2.6. Virulans ve Patojenite Özellikleri

Virulans, mikroorganizmanın hastalık oluşturabilme yeteneğidir.[28] *E. coli* normal bağırsak florasında bulunup, diğer flora bakterileri ile denge içinde kaldığı sürece hastalık yapmaz.[17]

E. coli belli koşullar altında insanlar ve hayvanlar için patojen olup kanlı ve kansız diyare ile ortaya çıkan bağırsak hastalıklarına sebep olur.[7]

E. coli normalde non patojenik bir bakteridir. Patojenik suşların virulans faktör üretme kapasitesi, onları non patojenik suşlardan ayırt eden esas farklılıktır.[29]

Mikroorganizmaların hastalık oluşturma yetenekleri sahip oldukları virulans faktörleriyle ilişkili olduğundan *E. coli*'nin de çeşitli konaklarda farklı dokuları infekte edebilmek için çok sayıda virulans faktörü vardır.[1,20,30,31] Bunlar; fimbriyal yapılar (P fimriya, tip1 fimbriya), hücre yüzey hidrofobisitesi, hemolizin, siderofor, adezinler (aerobaktin, enterobaktin), serum direnci, antibakteriyellere direnç, hücre dışına salgılanan toksinler (LPS, hemolizin) gibi farklı yapılardır.[1,30]

E. coli'nin en önemli virülans faktörlerinden birisi aderens (yapışma) özelliğidir.[32] İnfeksiyonların çoğunun başlangıcında gerekli olan şey mikroorganizmanın konak hücreye tutunmasıdır.[5,30] Değişik dokulara tutunma için *E. coli*'de bulunan yüzey yapılarından birisi K1 kapsülüdür. K1 kapsülü invitro ortamlarda insan nötrofillerinin ve normal insan serumunun öldürücü etkisine karşı mikroorganizmaya direnç sağlar. Ayrıca beyin omurilik sıvısında ve kanda mikroorganizmanın canlı kalmasına yardımcı olur.[5] Yeni doğan menenjiti K1 kapsül antijeni taşıyan *E. coli* suşları tarafından oluşturulur.[25]

Diğer birçok virulans faktörünün yanında fimriyal yapılar idrar yolu epiteline tutunma ve burada kolonize olup enfeksiyon yapma özellikleri nedeniyle önemlidir.[20]

E. coli suşlarında ortamda D-mannoz varlığında hemaglutinasyan oluşturup oluşturmamalarına bağlı olarak mannoza duyarlı (MSHA) ve mannoza dirençli (MRHA) fimbriyalar gösterilmiştir.[30] Mannoza duyarlı (tip1) fimbriya mannozlu reseptörlere bağlanabilen fimbriyalardır. Ökaryotik hücrelerin çoğuna tutunmayı

sağladığı halde patojenik fonksiyonu yoktur. *E. coli* suşlarının kolon mukozasına, ağız boşluğuna ve vajina mukozasına tutunmasına da yardımcı olur.

Mannoza dirençli (tip2) fimbriya tip 1 den daha komplikedir. S fimbriya, P fimbriya, X faktör ve çeşitli kolonizasyon faktörleri bu ad altında toplanırlar. S fimbriya bakteriyemi yapan *E. coli* suşlarında bulunur. P fimriya üropatojen *E. coli* suşlarında bulunur. X faktör denen heterolog adezinler mannoz içeren bölgeler haricindeki bölgelere tutunan ve *E. coli*'nin üropatojenitesinde önemi olan faktörlerdir.[5]

E. coli toplum kaynaklı idrar yolu infeksiyonlarından en sık izole edilen patojendir. Olguların yaklaşık %80-95'inde etken olarak gözlenmektedir.[33-37]

2.2.7. Laboratuar Tanı

E. coli'nin laboratuar tanısı için uygun şekilde alınmış örneklerden mikroorganizmanın kültür ve izolasyonları yapılarak gerçekleştirilir.[38]

İnfeksiyon türüne göre incelenen örneklerden hazırlanan preparatlarda gram negatif basillerin gözlenmesi tanı koymak için yeterli değildir. Kanlı agar ve Mac Conkey agarda tipik koloniler yapan bakterilerin tanımlanması için biyokimyasal özellikleri, İMVİC reaksiyonu ve hareket durumu incelenir. Serogruplarının belirlenmesi için Polivalan *E. coli* O antiserumları ile lam aglutinasyonu yapılır.[5]

2.2.8. Tedavi

Bağırsak infeksiyonlarının tedavisinde öncelikli yol kaybedilen sıvı ve elektrolitin yerine konmasıdır.[38] Buna göre oral veya intravenöz tedavi uygulanmalıdır.[5] Bağırsak hareketlerini önleyen veya hareketleri yavaşlatan ilaçların kullanılması uygun görülmemektedir.[38]

Bağırsak infeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin etkisi belirsizdir. Bağırsak dışı *E. coli* infeksiyonlarında ise antibiyotik tedavisi gereklidir.[5]

2.2.9. Korunma ve Kontrol

Bağırsak florasında bulunması nedeniyle korunma zordur. Kişisel temizlik, dezenfeksiyon, temiz su ve yiyeceklerin tüketilmesi gibi önlemler korunmak için gereklidir.[5]

Kanalizasyon sistemlerinin uygun bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.[38]

2.3. *E. coli*'nin Yaptığı Hastalıklar

E. coli ilk kez 1920'lerde bebek diyaresinin bir etkeni olarak rapor edildi. Günümüzde ise bu organizma seyahatler ile bağlantılı bakteriyel gastroenteritin en önemli sebebi olarak düşünülmektedir.[39]

E. coli bağırsak florasında diğer flora bakterileri ile dengede olduğu sürece hastalık oluşturmaz. Normal şartlar altında putrefaksiyon (kokuşma) ve fermantasyon (mayalanma) dengesinin ayarlanmasında ve beslenme konusunda bazı hususlara yardımcı olur. Fakat bazı koşullarda *E. coli* insanlarda ve hayvanlarda gerek yangı gerekse sürgün şeklinde ortaya çıkan bağırsak hastalıklarına sebep olur. Bağırsak kanalı dışına çıktığında farklı dokulara yerleşmeleri sonucu çeşitli klinik tablolara yol açmaları sık gözlenen durumlardandır.[17]

E. coli infeksiyonlarının en sık görülenleri; üropatojenik suşlarla meydana gelen idrar yolu infeksiyonları ve enteropatojenik suşlarla oluşan ishallerdir.[1]

E. coli, gastroenterit, mesane infeksiyonları, böbrek infeksiyonları, safrakesesi infeksiyonları, pnömoni ve septisemiye sebep olabilir. Bütün akut üriner sistem infeksiyonlarının yaklaşık olarak %90'ından ve hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarının %30'undan sorumludur.[14] Ayrıca yenidoğan menenjitlerine de sebep olabilir.[25]

2.3.1. Bağırsak Dışı Hastalıkları

Bakterilerin bağırsaktan diğer değişik dokulara geçmeleri bağırsakların mekanik veya farklı biyolojik etkileri ile oluşabilmektedir. Organizmanın savunma sistemindeki bozukluklar da bu bakterilerin bağırsak dışına çıkmalarına sebep olmaktadır. Ayrıca sterilitesine dikkat edilmeyen idrar sondaları ve intravenöz kateterler bu bakterilerin vücuda yayılmasına neden olur.[1]

E. coli'nin hücre dışına salgıladığı en önemli virülans faktörü hemolizindir. Hemolizin, bağırsak dışı infeksiyonlardan izole edilen *E. coli* suşlarının yarısından fazlası tarafından salgılanır ve sitotoksik etkilidir.[32]

E. coli bağırsak dışında solunum yolu infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, solunum yolu infeksiyonları, menenjit ve bakteriyemi etkenidir. Normal bağırsak florasında bulunan *E. coli* bakterileri bağırsak dışına çıktıklarında en çok üriner sistem, safra yolları ve safra kesesi, meninksler, akciğer ve peritona ulaşırlar ve bu organlarda süpüratif infeksiyonlar oluştururlar. İdrar yolu infeksiyonlarının en sık etkeni *E. coli* dir ve üriner sisteme bağlı olarak başta sistit olmak üzere piyelit ve piyelonefrit gözlenir.[5,17] *E. coli'*ye bağlı idrar yolu enfeksiyonlarının çoğu O1, O2, O4, O6, O7, O75 gibi az sayıda serogruptan suşlarla ortaya çıkar.[13]

2.3.2. Bağırsakta Oluşturdukları Hastalıklar

Bağırsaklarda daha çok ishal sendromu şeklinde ortaya çıkan bu hastalıklar hafif diyareden, ağır sıvı kayıplarıyla seyreden diyareye dönüşür. Hemolitik üremik sendrom gibi hayatı tehdit edecek sonuçları olan kanlı diyareye de neden olur. *E. coli*'nin önemli gıda kaynaklı patojenleri olan ve gastrointestinal hastalıklara sebep olan altı farklı suşu tanımlanmıştır.[5,15,40-42]

Bunlar;

1. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)

2. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)

3. Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)

4. Enteroagregativ *E. coli* (EAggEC)

5. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)

6. Diffüz aderans gösteren *E. coli* (DAEC)

2.3.2.1. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)

Yalnız insanda bulunur ve gastroenterite neden olur.[22] Geri kalmış ülkelerde 2 yaş altındaki çocuklarda ve bebeklerde bakteriyel diyarenin en önemli sebebini oluşturmaktadır.[5,43]

ETEC suşu, özellikle hijyenik koşulları iyi olan ülkelerden, hijyenik standartları daha düşük ülkelere gidenlerde gözlenen ve turist diyaresi olarak adlandırılan hastalıkların % 60-70'inden sorumludur.[5,44] 1975 ve 1994 yılları arasında ABD'de 13 salgın yapmıştır.[14]

Dışkıdan ya da yiyeceklerden izole edilen ETEC suşu normal flora bakterilerinden enterotoksin üretiminin gösterilmesi veya serolojik testler yardımıyla ayrılır.[45]

ETEC suşları 2 farklı plazmide sahiptir. Birisi enterotoksin yapımını diğeri adhezyonu sağlar.[5] İçerdiği plazmide bağlı olarak ince bağırsağa etki edip ishale neden olmaktadır.[18,22]

Bakteri, ısıya dirençli (stabil toksin- ST) ve ısıya duyarlı (labil toksin- LT) olmak üzere 2 farklı toksine sahiptir ve bu toksinler plazmit genleri tarafından kontrol edilir.[16,18,46] Labil toksin (LT) 60˚C'de 30 dakikada inaktive olurken, Stabil toksin (ST) 100˚C'de 15 dakikaya dirençlidir.[46] ST, LT'den farklı olarak adenilat siklazı değil guanilat siklazı etkileyerek barsakta LT'ye benzer şekilde ishal oluşturur.[13] LT

çoğunlukla buzağı ve sığır kaynaklı suşlarda sentezlenirken, ST sentezi ise türlere göre farklılık göstermektedir.[46]

ETEC'in ürettiği 2 farklı ekzotoksin bağırsak mukozasını etkiler, sıvı kaybına ve sulu diyareye neden olur. İki toksin farklı moleküler mekanizmalara sahip olmasına rağmen herikisi sodyum ve klorid iyonlarının stoplazmik memranın karşısına geçmesine müdahele eder. Böylece bol sulu diyare gözlenmektedir.[14,38,46]

ETEC infeksiyonuna, ağız yoluyla alınan kontamine su ve besinler sebep olmaktadır.[5,38] Minimum infeksiyon dozu 10^8 dir. Bakteri kolonize olduktan sonra toksinlerini salgılar.[47]

Hastalığın en önemli belirtileri ishal ve karın krampları, arasıra da beraberinde başağrısı, bulantı, az sayıda kusma ve ateştir.[43,48] Hastalık süresi ise 24-30 saat arasındadır.[47]

ETEC genellikle hafif sulu ishale neden olur. Gözlenen yeni ETEC salgınları ise uzamış hastalık süresi göstermektedir.

ETEC infeksiyonlarında antibiyotik tedavisi infeksiyonun şiddetini ve semptomların süresini azaltır.[43]

2.3.2.2. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)

EPEC daha çok bebeklerde ve 2 yaş altı çocuklarda ishale yol açmaktadır. Erişkinlerde nadiren görülmektedir.[5] Bunun sebebi; yetişkinlerde kazanılmış bağışıklığın olmasıdır. Çoğu yetişkinin EPEC taşıyıcısı olduğu ancak hastalık belirtilerinin seyrek miktarda ortaya çıktığı belirtilmiştir.[49]

Bağırsak patojeni olarak adlandırılan ilk *E. coli* suşu olan EPEC, ilk defa 1940'lı yıllarda toplum ve hastane kaynaklı yenidoğan ishal salgınlarında izole edilmiştir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde bu suş nadir görülürken gelişmekte olan ülkelerde özellikle 6 aydan küçük çocuklarda ciddi ishale sebep olmaktadır.[11]

E. coli'nin enteropatojenik suşları ABD'nin kırsal bölgelerinde ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ölümlerinin en temel sebebidir.[50] Enteropatojenik *E. coli* suşları, ABD'de 1940-1950'li yılarda bebeklerde ölüm oranı %50'ye varan infeksiyonlara neden olmuştur ve günümüzde özellikle çocuklarda görülen diyarenin en önemli sebebi haline gelmiştir.[51,52] Çocuklarda yaş ne kadar küçülürse hastalığın gözlenme sıklığı o kadar artar. Ortaya çıkan bir salgında, 6 aylığa kadar olan çocuklarda 1-2 yaş arasındaki çocuklara göre gözlenme sıklığının 20 kat fazla olduğu saptanmıştır.[13]

Enteropatojenik *E. coli* suşlarının bilinen bir toksini yoktur ve invazyon oluşturmaz.[11,38,43] İnce bağırsak mukoza hücrelerine plazmit kontrolündeki pililer yardımı ile tutunarak mikrovililere zarar verir.[14,16,22,38,39]

Bebek enteritlerine neden olan O26: H11, O125: H19 ve O86: H24 serotipleri tehlikelidir.[16] EPEC suşlarının sebep olduğu hastalıkta kusma ile birlikte ishal gözlenir ve ateş çok yükselmez ya da hiç gözlenmez. Dışkıda kan ve mukus gözlenmesi nadirdir. Genellikle bir haftada kontrol altına alınabilir.[38]

EPEC infeksiyonlarının sebep olduğu ishallerde antibiyotik tedavisi faydalı olabilir.[43]

2.3.2.3. Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)

EIEC suşu ilk olarak 1960'lı yılların sonunda Japonya ve Brezilya'da izole edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde sık görülür, gelişmiş ülkelerde ise nadir rastlanır.[11] Görülme sıklığı ETEC ve EPEC infeksiyonlarından daha azdır.[43,48]

Kontamine besinlerle bulaşma daha çok gözlenmektedir. Kolon mukozasında direkt hasarlanmaya neden olurlar.[11,53]

EIEC suşları, *Shigella* benzeri bir infeksiyon oluşturur, ülserasyonla birlikte kanlı ishale neden olurlar.[17,38,48,51] Enterotoksin oluşturmazlar.[17] EIEC suşlarının baskın

özellikleri; hareketsiz oluşu, gaz oluşturmaması ve laktozu 48 saat içinde fermente edememesidir.[16]

EIEC hücresel invazyon yapabilir ve böylece kendini mukozal yüzeye sınırlayan tipik *E. coli* patojenlerinden oldukça farklılık gösterir.[39] Kolon mukozasına yerleşip buradaki epitel hücreleri içine girer, burada çoğalarak hücreleri öldürürler.[5,39,45]

EIEC suşu; ateş, şiddetli karın krampları, halsizlik ve sulu diyareyle karakterizedir. Sulu diyareyi izleyen kanlı ve mukuslu dışkı ile devam eden ağır dizanteri oluşur.[7]

İnfeksiyona yol açan doz yaklaşık 10^8 bakteridir. Kendi kendini kontrol altına alabilir ve ölüme çok nadir rastlanır.[38]

ABD'de EIEC'in sebep olduğu üç büyük salgın bildirilmiştir.[43,48]

2.3.2.4. Enteroagregatif *E. coli* (EAggEC)

İlk olarak 1987 yılında ishal sebebi olarak tanımlanmıştır.[11] EAggEC Japonyada meydana gelen bir salgında diyareli çocuklardan izole edilmiştir.[48]

Enteroagregativ *E. coli* suşları, stabil toksin (ST) ve labil toksin (LT) üretmeyen, invaziv olmayan, Hep-2 ve HeLa hücrelerine tipik olarak tutunan *E. coli* suşlarını tanımlar.[5] İnsana ait kolon mukozası hücreleri kültüründe, suşların çoğu demetler şeklinde fimbriyalar oluşturduğu için hücrelere yığın halinde yapışma gözlenir.[13] Her yaşta gözlenir, fakat çocuklarda kusma, sulu diyare, dehidratasyon, ateş, kanlı dışkı ve nadiren karın ağrıları yapar. Tanı için DNA probları araştırılmalıdır.[5]

EAggEC infeksiyonlarında en önemli özellik çocuklarda süreklilik gösteren diyarelere sebep olması ve buna bağlı olarak çocuklarda gelişim geriliği yapabilmesidir.[38] Bu organizma aynı zamanda, immun yetersizliği olan virus infekte olmuş hastalar arasında oluşan kronik diyarede bir role sahiptir.[48]

Tipik olarak EAggEC suşları florokinolonlara duyarlı olmasına rağmen çoğu antibiyotiğe dirençlidir.[43]

2.3.2.5. Diffüz aderans gösteren *E. coli* (DAEC)

Gelişmekte olan ülkelerde yeni doğanlardan ziyade daha çok, büyük çocuklarda diyare etkenidir.[11,43,48]

Hücreye adhezyon yolu ile yapışıp difüze olurlar.[47] Bulaş yolu, virülans özellikleri ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir.[48] Doku kültürlerinde diffüz adheransın saptanmasıyla tanı konur.[11]

2.3.2.6. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)

Özellikle gelişmiş ülkelerde kanlı ishal etkeni olarak bilinen *E. coli* serotiplerini içerir. Hemolitik Üremik Sendrom, Hemorajik Kolit ve Trombotik Trombositopenik Purpuraya sebep olmaktadır.[40,54,55]

Enterohemarojik *E. coli* (EHEC) terimi, Hemorajik kolit ve Hemolitik üremik sendrom'a neden olan, shiga toksinleri (verotoksin) salgılayan ve bağırsak hücrelerine bağlanarak epitellerin yüzey kısmında silinme şeklinde lezyonlara neden olan serotipler için kullanılmıştır. Shiga toksini üretme özelliği *Shigella dysenteriae*'dan kazanılmıştır.[56]

Shiga benzeri toksin ribozomun 60S ünitesinin 28S komponentini bozarak protein sentezini inhibe eder ve böylece hücre nekrozuna sebep olur.[25]

Shiga toksin üreten *E. coli* suşlarının çoğu O serogruplarının içinde sınıflandırılır. Ancak büyük salgınlara ve hemorajik kolit ve hemolitik üremik sendrom gibi az miktarda gözlenen ciddi vakalara neden olan sadece birkaç serogrup vardır. Bunlar arasında O26, O111 ve O157 sayılabilir.[57]

Özellikle O157 serotipinin dışkıda 50 gün, toprakta ise 130 gün boyunca infektivitesini koruyarak direnç gösterdiği rapor edilmiştir.[58]

Tablo 2.1. Diyareye Sebep Olan *E. coli*'nin Sıklıkla Gözlenen O Serotipleri.[13]

ETEC	EPEC	EIEC	EHEC	EAggEC
6	44	28	26	3
8	55	112	111	15
15	86	115	157	44
20	114	124		51
25	119	136		77
27	125	143		78
63	126	144		86
78	127	147		91
85	128	152		92
115	142	164		
128	154	167		
148				
159				
167				

2.4. *E. coli O157: H7*

EHEC, özellikle gelişmiş ülkelerde kanlı ishal gibi ciddi hastalıklara yol açan patojen *E. coli* grupları içinde bulunur.[40,51,59] Elliden fazla serotipi bulunan EHEC'in en yaygın tipi *E. coli O157: H7*'dir.[60]

E. coli' nin insanlarda oldukça şiddetli infeksiyonlara yol açan Enterohemorajik *E. coli O157:H7* suşu son yıllarda adından sıklıkla söz ettiren zoonotik ve gıda kaynaklı bir patojen olarak bilinmektedir.[61-63]

1982'de bir patojen olarak tanımlanmasından beri, *E. coli O157:H7* özellikle Kanada, Japonya, İngiltere ve ABD'de çok önemli salgınlara sebep olmuştur.[64]

Tablo 5.1. Dünyada *E. coli* O157'nin Sebep Olduğu Salgınlar[65]

Yıl	Yer	Vaka sayısı	Ölü sayısı	İnfeksiyon sebebi
1982	Michigan, Oregon, ABD	26	-	Hamburger
1985	East Anglia, İngiltere	49	**1**	Çiğ sebze
1985	Kanada, Bakımevi	73 (12 HUS)	**17**	Sandviç, kişiden kişiye
1989	Missouri, ABD	243 (2 HUS)	**4**	Su
1990	Japonya, Anaokulu	319	**2**	Çeşme suyu
1991	İngiltere, fast food restoran	23 (3 HUS)	**-**	Hamburger
1992/3	ABD, fast food restoran	732 (55 HUS)	**-**	Hamburger
1992	İngiltere, Hastane	14	**3**	Kişiden kişiye
1993	İngiltere, Mandıra	7 (3HUS)	**-**	Pastörize edilmemiş süt
1993	Galler	17 (1 HUS)	**-**	Kasap
1993	Londra, İngiltere	7 (3 HUS)	**1**	Kişiden kişiye
1994	İngiltere	7 (4 HUS)	**-**	Hayvan teması
1994	İskoçya	100 (9 HUS)	**1**	Pastörize süt
1996	Japonya, Okul	9451(> 100 HUS)	**3**	Beyaz turp filizi
1996	İskoçya, Bakımevi	501 (27 HUS)	**21**	Pişmiş et
1996	ABD, Kanada	66 (12 HUS)	**1**	Elma suyu
1997	Michigan, Virginia	60	**-**	Alfalfa filizi[66]
1999	ABD	781 (15 HUS)	**2**	İçme suyu[67]
2000	Milwaukee, Wisconsin	66	**1**	Et[68]
2002	ABD	57	**-**	Kıyma
2003/4	Danimarka	25	**-**	Süt
2006	Kuzey ABD	198	**3**	Sebze
2007	ABD	14	**-**	Et
2007	ABD	21(4 HUS)	**-**	Dondurulmuş gıda[69]
2007	ABD	40 (2 HUS)	**-**	Dondurulmuş gıda[70]
2008	ABD	49 (1 HUS)	**-**	Et[71]
2009	ABD	76 (11 HUS)	**-**	Dondurulmuş gıda[72]
2009	ABD	26 (5 HUS)	**2**	Et[73]
2009	ABD	23 (2 HUS)	**-**	Dondurulmuş et[74]
2009	ABD	72 (10 HUS)	**-**	Dondurulmuş gıda[75]
2010	ABD	48 (1 HUS)	**-**	Peynir[76]
2010	ABD	21 (1 HUS)	**-**	Et[77]
2011	ABD	60 (2 HUS)	**-**	Marul[78]
2011	ABD	14	**-**	Fermente et ürünü [79]
2012	ABD	33	**-**	Sebze[80]
2013	ABD	33 (2 HUS)	**-**	Sebze[81]
2013	ABD	79 (2HUS)	**-**	Restaurant

Tablo 5.2. Dünyada *E. coli O157* Serotipi Haricindeki Serotiplerin Yaptığı Salgınlar [65] (sf: 1146)

Yıl	Yer	Vaka sayısı	Ölü sayısı	Serotip
1984	Tokyo, İlkokul	100	-	O145: H-
1986	Japonya, Yetimhane	22	**1**	O111: H-
1991	Japonya, İlkokul	234	-	O111: H-
1991	Tokyo, İlkokul	89	-	O?: H19
1992	İtalya	9 (hepsi HUS)	-	O111: H-
1992	Fransa	10 (hepsi HUS)	-	O111
1994	Montana, US	19	-	O104: H21
1994/5	Avustralya	>200 (22 HUS, 4 TTP)	**1**	O111: H-
1995	İspanya, Okul	13	-	O111: H-
2010	ABD	30 (3 HUS)	-	O145[82]
2011	Almanya	2988 (759 HUS)	**32**	O104: H4[83]
2012	ABD	29	-	O26[84]
2012	ABD	18	**1**	O145[85]
2013	ABD	35 (2HUS)	-	O121[86]

E. coli O157:H7'den bulaş sadece kontamine gıdalar yoluyla değil aynı zamanda kişiden kişiye bulaş yolu ile de gerçekleşmektedir.[87,88] Enfektif dozunun 0,3-15 hücre/g kadar az olması salgınların kişiden kişiye bulaşmaların temel etkeni olduğunu belirtmektedir. Genel olarak mayıs- ekim aylarında vaka sayısında artma olduğu ve hastalığın 0-4 yaş aralığındaki çocuklar ile 65 yaş ve üzeri yaşlılarda daha çok gözlendiği belirtilmektedir.[89]

E. coli O157:H7 bakterileri fakültatif anaerob tur. Diğer *E. coli*'lerden farklı olarak 44-45˚C zayıf üreme gösterebilen ve sığır etinde -20˚C de 4- 9 ay canlı kalabilen, gram negatif ve az hareketli bir basildir.[90] *E. coli O157:H7'*nin optimum üreme ısısı 37˚C dir fakat 7-10˚C lerden 50˚C lere kadar geniş bir aralıkta gelişebildiği bildirilmektedir.[18, 40] Optimal pH'sı 7-7,2 olmasına rağmen pH 5,8'de de üreyebilmektedir.[40] Yüksek asit konsantrasyonlarına direnç gösterdiği gözlenmiştir.[91] Yapılan çalışmalarda, konserve besinlerin korunmasında kullanılan sitrik asit, asetik asit

ve laktik asite *E. coli O157:H7*'nin diğer bağırsak patojenlerinden daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir. pH 1,5-2,5 değerlerinde bile 3-4 saat canlı kaldığı belirlenmiştir. Bu da *E. coli O157:H7*'nin düşük dozlarda bile mide asidinden geçerek infeksiyona sebep olmasını açıklamaktadır.[13,92]

E. coli O157: H7 serotipi, sorbitol fermantasyonu ve glukuronidaz aktivasyonu dışındaki biyokimyasal özellikleri ile *E. coli*'ye benzer. *E. coli O157:H7*'nin sorbitolu fermente edememesi, sorbitollü ortamda sorbitolü fermente edebilen diğer *E. coli* türlerinden ayrımını sağlar.[64,93]

E. coli O157:H7 serotipinin kaynağı üzerine farklı görüşler ortaya sunulmuştur.[47] *E. coli O157:H7* serotipi; köpek, kuş, koyun, keçi, domuz, tavuk, tavşan gibi hayvanlarda ve insanda görülmekle birlikte sığırın temel konak olduğu bilinmektedir.[94-96] Çeşitli araştırmalar bu bakterinin memeli ve kanatlı hayvan dışkıları ile ete, süte, toprağa, suya ve böylece tüm çevreye yayıldığını göstermiştir.[47] Gözlenen salgınların çoğunun ortaya çıkış sebebinin, iyi pişirilmemiş sığır et ürünleri ve çiğ sütlerin olduğu gözlenmiştir.[8,55,97]

E. coli O157:H7'nin prevalansı; coğrafi bölge, mevsim, hayvanın türü, yaşı ve cinsiyeti, beslenme şekli gibi birçok etmen tarafından etkilenmektedir. Yaz aylarında prevalans daha fazla çıkmaktadır.[98]

E. coli O157:H7, EHEC ile ilişkili komplikasyonların büyük bir kısmından sorumlu virülansı yüksek bir suştur.[99] Patojenitesinde, verotoksin (VT) veya shiga- like toksin (SLT) olarak adlandırılan toksinlerin önemli rol oynadığı gözlenmiştir.[47] Shiga toksin üreten *E. coli* suşları aynı zamanda verotoxin üreten *E. coli* suşları olarak ta adlandırılır.[64,100] Bu toksinler, Afrika yeşil maymununun böbreğinden elde edilen vero doku hücrelerine sitotoksik etki yaptıklarından dolayı verotoksin (VT) olarak isimlendirilmiştir.[5,17] Fakat, daha sonra *Shigella dysenteriae* tip 1 tarafından oluşturulan

shiga toksin ile çok büyük bir benzerlik gösterdiği için shiga like toksin (SLT) olarak adlandırılmıştır.[89] Günümüzde kullanılan terminolojide ise shiga toksin (Stx) olarak isimlendirilmektedir.[61]

Bu toksin, genellikle keskin abdominal kramplarla eşlik edilen kanlı diyareye sebep olmaktadır, bazen de böbreklere zarar verir ve HUS'a sebep olur.[45]

Shiga toksinin Stx 1 ve Stx 2 olarak adlandırılan 2 tipi bulunmaktadır. Her iki toksin de HeLa ve Vero doku kültürü hücrelerinde sitotoksik etki göstermektedir ve bu yüzden verotoksin 1 ve verotoksin 2 olarak isimlendirilmişlerdir.[18,64,101]

Stx 1, Shigella dysenteriae tip 1 tarafından üretilen shiga toksiniyle hemen hemen aynıdır. Stx 2 ise bu toksinlere %50-60 benzerlik gösterir ve Stx 2, 2c, 2d, 2e ve 2f olmak üzere 5 değişik varyant içerir. Shiga toksijenik *E. coli* (STEC) bu toksinlerin birini ya da her ikisini de üretebilme yeteneğine sahiptir. Ciddi klinik semptomlara ise daha çok Stx 2 üreten *E. coli O157:H7* infeksiyonlarında rastlanmaktadır.[102 (sf: 246)]

EHEC grubu içerisinde yer alan *E. coli O157:H7*, asemptomatik taşıyıcılıktan sulu ishal, bol kanlı dışkılama, hemorajik kolit ve hemolitik üremik sendroma varan geniş bir klinik tabloya sebep olmaktadır.[102,103] *E. coli O157: H7*'nin insanlarda sebep olduğu 3 temel sendrom şunlardır;[55,56,64,88,101,104]

1) Hemorajik kolit (HC)

2) Hemolitik üremik sendrom (HUS)

3) Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

E. coli O157:H7 infeksiyonlarının inkübasyon süresi değişmekle birlikte ortalama 3-4 gündür. Abdominal kramplarla birlikte hafif sulu ishalden ağır devam eden kanlı ishallere neden olabilir. Klinik tablo 2-15 gün sürer.

Dışkı, hastalığın ikinci veya üçüncü gününde kanlı hale döner. Hastaların %30-60'ında kusma saptanmasına karşın, ateş olguların sadece %30'unda gözlenmiştir. *E.*

coli O157:H7 ile ortaya çıkan salgınlarda kanlı ishalin gözlendiği hastaların oranı %35-90 arasındadır.[27]

Hemorajik Kolit (HC): 1982'de kanlı diyarenin alışılmadık bir formu olan ve hemorajik kolit olarak adlandırılan iki salgın gözlendi. Hemorajik kolit başlangıç safhasında doğuma benzer ani şiddetli abdominal kramp ve akabinde 24 saat içinde sonradan kana dönüşen sulu diyare gözlenmesi ile karakterizedir. Dışkı, hastaların bazısı tarafından " hepsi kan ve hiç dışkı yok" olarak tanımlanır. İyileşme genellikle birkaç gün içinde kendiliğinden gerçekleşir.[105] Hastalığın inkübasyon süresinin 3-9 gün, ortalama 4 gün olduğu; hastalık süresinin 2-9 gün devam ettiği bildirilmiştir.[49]

Hemolitik Üremik Sendrom (HUS): İlk kez 1955 yılında tanımlanmış olan hemolitik üremik sendrom (HUS) en fazla ölüme neden olan sendromdur.[89]

HUS, *E. coli O157:H7* suşu başta olmak üzere diğer STEC suşları tarafından oluşturulabilir. Bunun yanısıra *Shigella dysenteriae* tip 1, *Streptococcus pneumoniae*, insan bağışıklık yetmezlik virüsü, H1N1 influenza A'da HUS'a sebep olabilmektedir.[113]

E. coli O157:H7'nin en önemli komplikasyonu olan HUS, hemolitik anemi, trombositopeni ve akut renal yetmezlik ile karakterizedir.[89,106,107]

HUS, öncelikle yaşlılarda ve 5 yaşından daha küçük çocuklarda gözlenir. HUS gözlenen çocuklarda %2 ile %5 arasında ölüm gözlenir. Hayatta kalanlar ise sık sık ciddi sağlık problemlerine sahip olurlar.[14] Çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin en önemli sebebidir.[14,45,89]

HUS genellikle hemorajik kolit oluştuktan 7 gün sonra oluşur ve tanı konduğunda dışkı kültürlerinde mikroorganizma gözlenmeyebilir. Hastalara çoğu kez diyaliz ve kan nakli gerekebilir. HUS sendromunda nöbet ve koma ile kendini gösteren komplikasyonlar görülür ve sonunda ölüm meydana gelebilir.[7]

Meydana gelen olayların %10-30'unda, böbreklerin iş göremez duruma gelmesiyle, hastalığın başlamasını takip eden süreç, hastanın kaybıyla sonuçlanmaktadır.[16]

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP): Çoğunlukla yetişkinlerde gözlenmektedir ve daha çok merkezi sinir sistemini etkilemektedir. Beyinde oluşturduğu kan pıhtıları nedeniyle ölüm oranı oldukça yüksek olmaktadır. TTP, merkezi sinir sistemine etki etmesi ve ilk belirti olarak gözlenen diyarenin olmaması ile HUS'tan farklılık göstermektedir.[89]

Kontamine su ve yiyecekler tarafından neden olunan salgınlarla bağlantılı, önemli bir insan patojeni olan *E. coli O157:H7*'yi saptamak için kültür temelli, PCR temelli ve immmunolojik yöntemler temelli özel ve etkili metodlar geliştirilmiştir. Esas mesele çok düşük infeksiyon dozuna sahip olan *E. coli O157:H7*'nin gıda maddelerinden ortaya çıkarılmasıdır.[108]

E. coli O157:H7 serotipinin çok çeşitli ortamlardan izolasyon ve identifikasyonu için başlıca 2 yol izlenebilir. Bunlardan ilki maliyeti az olmasına rağmen zaman ve emek harcanmasını gerektiren, rutin laboratuar koşullarında gerçekleştirilebilen klasik yöntemlerdir.[61] Diğeri ise genellikle serolojik yöntemler üzerine dayandırılmış ve daha çok araştırma laboratuarlarında uygulanan gelişmiş yöntemlerdir.[40]

E. coli O157:H7'nin belirlenmesi için kullanılan klasik yöntemlerin büyük çoğunluğu selektif zenginleştirme ve katı besiyerlerine ekim safhalarını kapsayan var/yok testleridir.[18]

Klasik yöntemlerde, alınan numunelerde *E. coli O157:H7*'nin varlığının gösterilmesi için sırasıyla zenginleştirici bir besiyerine ekilir ve olası bakterilerin çoğalmaları sağlanır. İnkübasyon süresinin sonunda seçici ve ayırt edici besiyerlerine ekim yapılır. İnkübasyondan sonra şüpheli koloniler besiyerlerinden alınarak

biyokimyasal testlere tabi tutulurlar. Bu yöntemle O157 olup olmadıkları anlaşılır. Son olarak da H7 antijeni bulundurup bulundurmadıkları kontrol edilir ve çalışma böylece tamamlanır.[109]

E. coli O157:H7 serotipi araştırmalarında zenginleştirici besiyeri olarak en çok; TSB agar, EMB agar, violet bile agar, kromojenik rainbow agar ve *E. coli* broth kullanılır.[7]

Bu besiyerlerine novobiosin, cefiksim, cefsulodin, vancomisin gibi inhibe edici antibiyotikler eklenir. Örnekler bu besiyerlerinde 24 saat 37˚C'de inkübe edildikten sonra selektif bir katı besiyerine ekilir.[18] Selektif katı besiyeri olarak ise en çok sorbitol MacConkey agar (SMAC) ve bu besiyerinin çeşitli modifikasyonları kullanılmaktadır.[61]

E. coli O157:H7'nin sorbitolü fermente edememesi önemli bir biyokimyasal ölçüttür. Bu özelliği sayesinde *E. coli O157:H7*, diğer *E. coli*'lerden %95 oranında ayırt edilebilir.[40] Hastalığın erken dönemlerinde, özellikle ishal başlangıcından sonraki 1-2 gün içerisinde *E. coli O157:H7* infeksiyonlu hastaların büyük bir bölümünde SMAC kültürü ile organizma tesbit edilebilmektedir.[91]

E. coli O157:H7 dışında farklı sorbitol negatif bakteriler olabileceğinden izole edilen suşun *E. coli* olup olmadığı belirlenmelidir. İzolatların O ve H antiserumları ile aglütinasyonundan sonra kesin tanı konur. Sorbitolü fermente etmeyen izolatlar O157 ve H7 antijenlerinin varlığı bakımından incelenmelidir.[27]

E. coli O157:H7 kültür yöntemleri dışında, doğrudan dışkıdan ya da şüpheli kolonilerden antijen tayini, Stx1, Stx2 ve diğer virülans faktörleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya DNA hibridizasyon yöntemleri ile saptanabilmektedir.[110]

DNA çipleri kullanılarak genlerle ilgili genel veya özel bilimsel sorunlar üzerinde çalışılabilir. Gen ifadelerinin araştırılmasının yanı sıra mikrodizinler

yardımıyla mikroorganizma tanımlamasından da yararlanılabilir. Böyle çipler gıda endüstrisinde *E. coli O157:H7*'yi ve diğer bazı belirli patojenleri tesbit edebilmektedir.[111]

E. coli O157 'nin varlığını belirlemek hızlı ve güvenilir testlerden biri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) dır. Bu yöntem etlerdeki *E. coli O157*'nin varlığını belirlemek için kullanılabilinir. Spesifikliğinin ve duyarlılığının yüksek düzeyde olması ve hızlı sonuç verebilmesinin yanı sıra bu işlem rutin mikrobiyolojik kontroller için uygun bir yöntemdir. İmmunoassay, radioimmunoassay (RIA), fluorescent immunoassay (FIA), enzim immunoassay (EIA), immun peroksidaz gibi serolojik testler bakterilerin belirlenmesini daha kolay gerçekleştirmektedir ve kısa sürede sonuç vermektedir. Bu yöntemler *E. coli O157:H7*'nin teşhisinde kullanılan DNA esaslı testler ve immunenzimatik yöntemlerdir.

E. coli O157:H7 ile enfekte olmuş insanların tedavisinde antibiyotik kullanımının hastalığın seyrini olumsuz etkileyebileceği ve HUS riskini artırabileceği bildirilmektedir. Bu yüzden hastalıktan korunma yöntemlerini uygulamak önem kazanmaktadır. Çiğ ya da tam pişirilmemiş gıdaların hazırlanması esnasında temas edilen araçlar ya da eller vasıtasıyla oluşabilecek bulaşma engellenmelidir. Etken yüksek ısıya duyarlı olduğu için et ve et ürünlerinin 70˚C ve üzeri ısıda heryerine uygulanacak şekilde işlem görmesi gerekmektedir. Çiğ sütte gözlenen *E. coli O157:H7* pastörizasyon ısısı ile aktivitesini kaybetmektedir. *E. coli O157:H7* ışınlamaya da duyarlıdır. Dondurulmuş ve pişirilmemiş et ürünlerine iyonize ışınların uygulanması ile gıda kaynaklı hastalıkların seviyeleri azaltılabilir. Ayrıca *E. coli O157:H7*'nin inaktif olması için çeşitli kimyasallar denenmektedir, bu kimyasallardan klor, sular için etkili olabilmekte ayrıca yağlı ve yağsız sığır etleri için hidrojen peroksit etkili olmaktadır.[9]

Ayrıca herkesin kullandığı su kaynaklarının dekontamisyonu, gıda çalışanlarının gözetimi ve içeceklerin pastörizasyonu önemli önlemlerdendir.[111]

3. MATERYAL VE METOT

‘Diyareli olgulardan gönderilen dışkı örneklerinde *E. Coli O157:H7* araştırılması’ adlı çalışmanın Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu Başkanlığının 2459 sayılı kararıyla etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bu çalışmada; Ocak 2012-Eylül 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na 26 adet klinik ve 104 adet poliklinik hastası olmak üzere toplam 130 hastadan gönderilen diyareli dışkı örnekleri incelenerek, bu örneklerde *E. Coli O157:H7* serotipi araştırıldı.

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- SMAC (Sorbitollü McConkey Agar) Besiyeri
- TSI besiyeri
- İndol
- Kovaks ayracı
- Sitrat besiyeri
- Motility Indol Ornithin decarboxylase (MIO) besiyeri
- O157 : H7 antiserumu
- Lam
- Öze
- Etüv
- Otoklav
- Serum Fizyolojik (SF)
- Buzdolabı

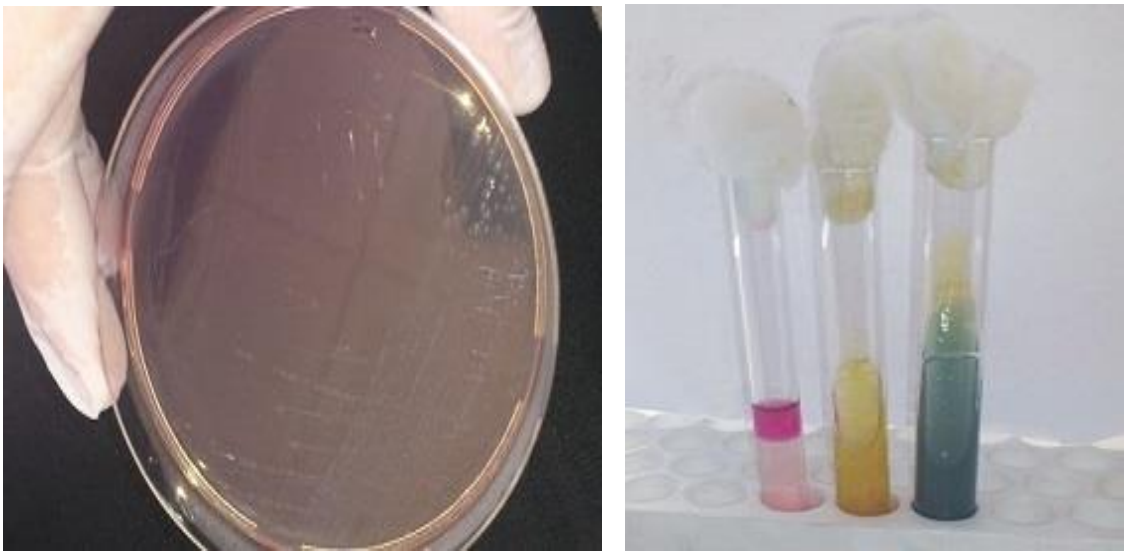
3.2. Yöntem

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ishal şikayeti ile gönderilen 104'ü poliklinik, 26'sı klinik hastası olmak üzere 130 hastanın dışkı örnekleri incelenerek, *E. Coli O157:H7* serotipinin varlığı araştırıldı.

Poliklinik ve klinik hastalarından gönderilen diyareli dışkı örnekleri hemen incelenmeye alındı.

İdeal olarak dışkı örnekleri hemen incelenmelidir, fakat hemen çalışılamayacaksa ya buzdolabında ya da -70˚C de bekletilmelidir. 1-2 saat içinde incelenemeyecek fekal örnekler buzdolabında, 3 gün içinde incelenemeyecek örnekler -70˚C de saklanmalıdır.[43,48]

Öncelikle diyareli örnekler eritrosit, lökosit ve çeşitli parazitler yönünden incelendi. Dışkı örneği serum fizyolojik ile homojen bir kıvam alıncaya kadar temiz bir lam üzerinde karıştırıldı ve yayılıp üzerine temiz bir lamel kapatıldı. Hazırlanan preparat ışık mikroskobunda 10'luk ve 40'lık büyütme ile parazit yönünden incelendi. Daha sonra tüm örnekler sorbitollu MacConcey (SMAC) besiyerine ekildi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'ndan temin edilen *E.coli O157:H7* suşu da pozitif kontrol suşu olarak aynı besiyerine ekildi. Örnekler, 37˚C'de 24-48 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra değerlendirmeye alındı.

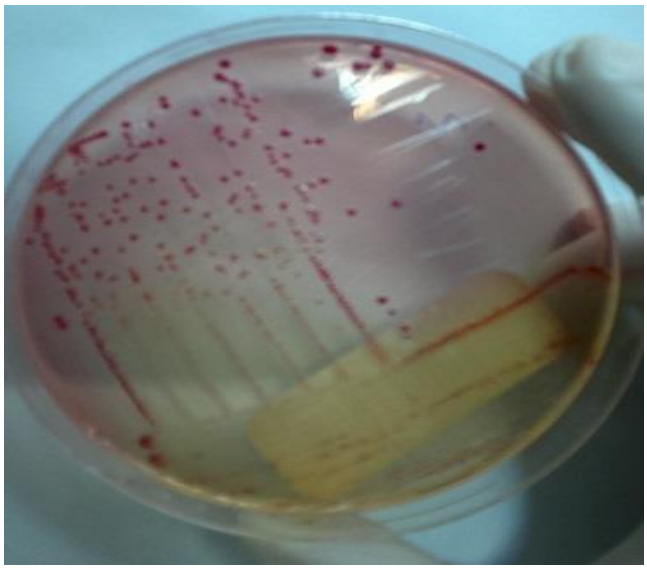


Şekil 3.1. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'ndan temin edilen kontrol suşu ekimleri

Sorbitol negatif olarak gözlenen kolonileri çoğaltmak ve daha rahat bir şekilde işleme almak için tekrar SMAC besiyerine pasaj ekildi. Pasaj ekimler 24-48 saat 37˚C de inkübasyona bırakıldıktan sonra sırasıyla indol, TSI agar besiyeri, MIO ve sitrat besiyerlerine ekildi.

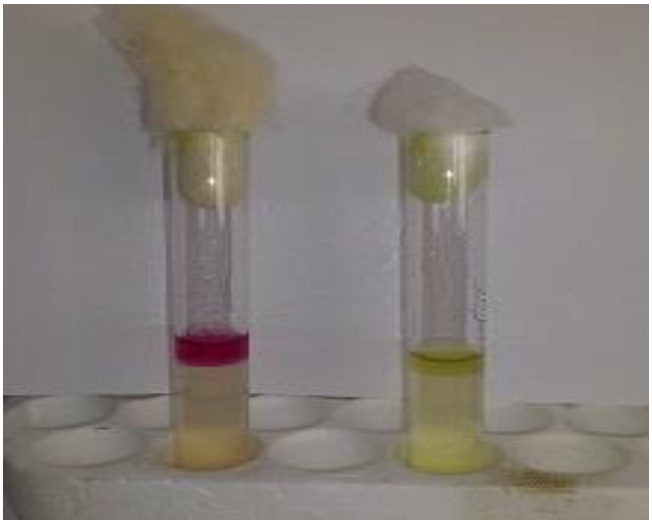
Sorbitollü MacConkey besiyeri, standart MacConkey agarın bir çeşididir ve *E. coli O157:H7*'nin belirlenmesi için kullanılır. Bu besiyerinin standart MacConkey agardan farkı içeriğinde %1 laktoz yerine %1 sorbitol bulundurmasıdır. *E. coli O157:H7* serotipi sorbitol negatif olduğu için SMAC agarda renksiz koloniler oluşturmaktadır. Buna karşın sorbitolü kullanan bakterilerin meydana getirdiği asitlik bir pH indikatörü yardımı sayesinde kolonilerin kırmızı görülmesine neden olmaktadır. Böylece *E. coli O157:H7* serotipi sorbitol pozitif bakterilerden ayırt edilebilmektedir.[61]

Sorbitollü MacConkey besiyeri, dışkı hafif kanlıysa veya hasta HUS teşhisi almışsa kullanılabilir. Uygun durumlarda tüm fekal örneklerde yararlanılabilir.[43]



Şekil 3.2. Sorbitollü Macconkey'de pozitif koloniler

İndol besiyeri *Enterobacteroaceae*'ler başta olamak üzere bir çok bakteride var olan triptofanaz enzimleri vasıtasıyla triptofandan indol oluşturduklarının araştırılması amacına dayanır.[15(sf: 669)] İncelenecek bakteri indol besiyerine ekilip 18-24 saat 35˚C'de inkübe edilir. İndol besiyeri deneyinin ayıracı olan kovaks ayıracı besiyeri üzerine birkaç damla damlatılır. Kısa bir süre içerisinde besiyeri ve ayraç arasında parlak kırmızı bir halkanın gözlenmesi olumlu sonuç olarak, sarı rengin gözlenmesi negatif sonuç olarak kabul edilir.[15(sf: 670)]



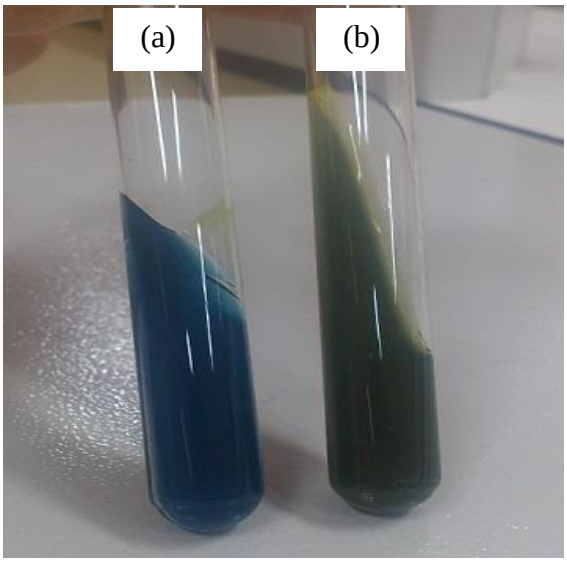
Şekil 3.3. *E. coli O157:H7*'nin indol besiyeri ekiminde pozitif ve negatif sonuç

TSI (üç şekerli demirli agar) gram negatif bakterilerin glikoz, laktoz ve sükroz üzerindeki etkileri ile H_2 S oluşturup oluşturmadıklarını araştırmak için kullanılan ve ön tanı değeri taşıyan bir besiyeridir. Besiyerinde laktoz ve sükrozun onda biri kadar glikoz bulunmaktadır. Glikozu fermente edebilen bakteriler besiyerinde bulunan fenol kırmızısı ayıracını etkiler ve besiyerini sarı renge döndürürler. Glikozu fermente edip, sükroz ve laktozu fermente edemeyen bakteriler dipte sarı, yatıkta kırmızı renk oluşumuna sebep olurlar. Laktozu sükrozu ya da her ikisini de fermente edebilen bakteriler (aynı zamanda glikozu da fermente etmişlerdir) dipte ve yatıkta sarı renk oluşumuna sebep olurlar. Besiyerinin dip kısmında siyahlaşma gözlenmesi bakterinin H_2S oluşturduğu anlamına gelir. Besiyerindeki gaz ve hava kabarcıkları ise gaz oluşumuna işaret eder.[15(sf: 707)]



Şekil 3.4. TSI agar sonuçları.

Sitrat agar, sitratları tek karbon kaynağı olarak kullanabilen ve kullanamayan bakterilerin ayrımının incelenmesinde kullanılır. Sitratı kullanarak üreyebilen bakteriler Prusya mavisi renk meydana getirirler.[15(sf: 695)]



Şekil 3.5. Sitrat besiyeri **a)** sitrat'ı karbon kaynağı olarak kullanan **b)** sitrat'ı karbon kaynağı olarak kullanamayan bakterilerin sonucu.

Enterobacteriaceae'nin identifikasyonunda indol üretimi, hareketlilik ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi önemli rol oynar. MIO besiyeri bu üç aktivitenin bir arada incelenmesine olanak verir. Mikroorganizma besiyerine ekildikten sonra 35˚C'de 18-24 saat inkübasyona bırakılır. Haraketlilik ve dekarboksilaz aktivitesi hemen belirlenir. Hareket, inokülasyon çizgisinden itibaren gözlenen genişleme ya da yayılmış bir bulanıklık ile anlaşılır. Hareketsiz organizmalar sadece inokülasyon çizgisi boyunca büyür. Ornitin dekarboksilaz üretimi tüpün tamamının mor renk almasıyla belirlenir. Tüpün altında gözlenen parlak sarı renk testin negatif olduğu anlamına gelir. İndol üretimi olup olmadığını belirlemek için besiyerine Kovaks ayıracı eklenir. Kırmızı-pembe renk oluşması indol üretimi olduğunu gösterir. Parlak sarı renk oluşumu testin negatif olduğunun göstergesidir.[114]



Şekil 3.6. MIO besiyeri [115]

E.coli O157:H7 indol pozitiftir, TSI besiyerini tamamen sarıya çevirir ve sitrat negatiftir. *E. coli O157: H7* kalite kontrol suşu ile bu durum kontrol edilmiştir.

Sorbitol negatif olarak gözlenen bakterilerin indol, TSI agar besiyeri, MIO ve sitrat besiyerinde oluşturdukları durumlar incelendikten sonra *E. coli O157:H7*'yi düşündüren bakterilere serolojik yöntemler uygulandı.

E. coli O157 serolojik testi için temiz bir lam üzerine bir damla serum fizyolojik damlatıldı ve şüphelenilen bakteri kültüründen öze ile alınıp bu serum fizyolojik ile homojen bir karışım sağlandı. Daha sonra hazırlanan karışım üzerine bir damla *E. coli O157* antiserumu eklenip karıştırıldı. Bir dakika içinde aglutinasyon oluşup oluşmadığı gözlendi. Aynı işlemler H7 antiserumu için de uygulandı.

Damlatılan antiserum *E. coli O157:H7* serotipinin yapısındaki *O157 ve H7* antijeni ile birleşerek aglutinasyona sebep olmaktadır. Eğer koloni *O157:H7* serotipine ait değilse aglutinasyon gözlenmemektedir. [40]

Çalışma esnasında hasta örneklerine uygulanan bütün işlemler aynı zamanda elimizde bulunan *E.coli O157:H7* kalite kontrol suşuna da uygulandı. Hasta numunelerinin hiçbirisinde aglutinasyon gözlenmedi, fakat kalite kontrol suşunda güçlü bir aglutinasyon gözlemlendi.

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı' na gönderilen 26 adet klinik ve 104 adet poliklinik hastalarının örneklerinin SMAC besiyerine ekimleri sonucu; klinik hasta örneklerinin 9 adedi (%34.61), poliklinik hasta örneklerinin 21 adedi (%20.19) sorbitol negatif olmak üzere toplam 30 adet sorbitol negatif üreyen bakteri plağı elde edildi. Sorbitol negatif kolonilerden alınarak yapılan serolojik çalışmalar sonucunda *E. coli O157:H7* suşuna rastlanmamıştır.

Klinik hasta örneklerinin 17 adedi (%65.38), poliklinik hasta örneklerinin 83 adedi (%79.8) sorbitol pozitif olmak üzere toplam 100 adet sorbitol pozitif koloni üreyen bakteri plağı elde edildi.

5. TARTIŞMA

E.coli O157: H7 ilk kez 1975 yılında Kaliforniya'da ağır kanamalı diyare geçiren bir kadından izole edilmiştir. Bu bakterinin bir insan patojeni olarak tam anlamıyla tanımlanması, 1982'de ABD'de Michigan ve Oregon eyaletlerinde yer alan aynı restoran zincirinden, yeterince ısıl işlem görmemiş kontamine hamburger yiyen 47 kişinin, kramp, karın ağrısı, sulu ve hemorajik ishal gibi benzer klinik belirtiler göstererek başlayan bir salgın sonucunda gerçekleşmiştir.[56]

Yine ABD'de 1988 yılında gözlenen salgında öğrenciler etkilenmiş, 1562 öğrencinin 32'sinde *O157:H7* serotipinin varlığı saptanmış ve buna neden olarak da okul kantininde yedikleri sığır kıymasından yapılmış ve iyi pişirilmemiş köfteler gösterilmiştir.[116]

O157:H7'nin önemi, 1993 yılında yine ABD'de hazır yemek restaurantlarında yetersiz pişirilmiş hamburgerlerin tüketilmesi sonucu, 732 kişinin etkilendiği, 4 kişinin de hayatını kaybettiği bir salgın sonucunda oldukça artmıştır.[117,118]

1990-1995 yılları arasında Kanada'da dünyanın en geniş çaplı salgını görülmüş ve 7000 den fazla insanı etkileyen bu salgın sonucunda 7 kişi hayatını kaybetmiştir. Yapılan araştırmalar, bu salgının *O157:H7* serotipinin içme suyuna karışmasıyla ortaya çıktığını göstermiştir.[119,120]

1990 yılında İngiltere'de gözlenen 4 adet *O157:H7* vakasına, dışkı ile kontamine olmuş suyun sebep olduğu düşünülmüştür.[121] Aynı suş yüzünden İskoçya'da 1996-1997 yıllarında 21 kişi hayatını kaybetmiştir.[89]

E. coli O157:H7'nin meydana getirdiği enfeksiyonlar, sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte, yıllar içerisinde bir artış göstermiştir.[27]

Slutsker ve arkadaşlarının ABD'de 1990-1992 yılları arasında 30.463 dışkı örneğini inceleyerek yapmış oldukları bir çalışmada *E. coli O157:H7* örneklerin %0.39'undan izole edilmiştir.[122]

Klein ve arkadaşları tarafından ABD'de 1998-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada *E. coli O157:H7* %1,5 oranında gözlenmiştir.[123]

Stapp ve arkadaşlarının 1998-1999 yılları arasında ABD'de yaptıkları bir diğer çalışmada ise inceledikleri dışkı örneklerinin %3'ünde *E. coli O157:H7*'yi izole etmişlerdir.[124]

İngiltere'de 1992-1994 yılları arasında olgu sayısı 173 iken 1996 yılında 600 olguya yükselmiştir.[102]

Kanada'da 1990-1991 yılları arasında Ritchie ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada incelenen dışkı örneklerinin %0.6'sında *E. coli O157:H7* saptanmıştır.[125] 1996 yılında Mackenzie ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise bu oran %6.5 olarak bildirilmiştir.[126]

Almanya'da 1996-1999 yılları arasında Beutin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ishal gözlenen 168 hastadan *E. coli O157:H7* suşu izole edilmiştir.[127] 2000-2003 yılları arasında Pulz ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise incelenen 295 dışkı örneğinin %17.2'sinde gözlenmiştir.[128]

İsviçre'de 1996-1998 yılları arasında Schmid ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diyareli hastalardan elde edilen 3041 dışkı örneğinden izole edilen suşlardan 2'si *E. coli O157:H7* olarak tanımlanmıştır.[129]

2002 yılında yayınlanan, Irino ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1976'dan 1999'a kadar Brezilya'da 3 adet *E. coli O157:H7* vakası gözlendiği bildirilmiştir.[130] 2007 yılında Bueris ve arkadaşları tarafından 1020 diyareli çocuk

üzerine yapılan çalışmada ise *E. coli O157:H7* gözlenme oranı %0.6 olarak saptanmıştır.[131]

Kolombiya'da Mattar ve arkadaşları tarafından 1998 yılında 538 diyareli çocuk üzerinde yapılan araştırmada *E. coli O157:H7*'nin prevalansı %7.2 olarak saptanmıştır.[132]

Dünyada gözlenen *E. coli O157:H7*'ye ait en büyük salgın, 1996'da Japonya'da beyaz turp filizlerinden kaynaklanan 9451 kişide enfeksiyon gözlenmesiyle meydana gelmiştir.[133]

Avrupa'da gözlenen en büyük salgın İskoçya'da 1996 yılında meydana gelmiştir ve 501 kişiyi etkilemiştir.[134]

ABD hastalık koruma ve kontrol merkezi (CDC) raporlarına göre 1982-2002 yılları arasında 350 salgın gözlenmiştir.[135]

2009 yılında Avrupa birliğinin 24 üyesinde bildirilmiş olan 3573 EHEC infeksiyonu vakasının yaklaşık yarısının EHEC *O157:H7* serotipine bağlı olduğu gösterilmiştir.[112]

Park ve arkadaşlarının ABD'de 601 dışkı örneği üzerinde yaptıkları bir çalışmada örneklerin 34'ünde *E. coli O157:H7* serotipi izole edilmiştir.[137]

Kaddu ve arkadaşları 237 ishalli çocuktan topladıkları dışkı örneklerinde *E. coli O157:H7* serotipini araştırmışlar fakat saptayamamışlardır.[138]

Chapman ve arkadaşları İngiltere'de 690 dışkı örneğini incelenmiş ve 15'inde sefiksim tellurit sorbitol agarda *E. coli O157* izole etmiştir.[139]

Kehl ve arkadaşları çalıştıkları 974 dışkı örneğinin 8'inde *E. coli O157:H7* suşu izole etmişlerdir.[140]

McDonald ve arkadaşları'nın incelediği 6845 hastaya ait örneklerde %0.4 oranında *E. coli O157:H7* pozitifliği bildirmişlerdir.[141]

Abu-El Amreen ve arkadaşlarının Filistinde yapmış oldukları çalışmada ise 150 dışkı örneğinin 6'sında *E. coli O157:H7* gözlemlenmiştir.[142]

Ülkemizde bu bakterinin gastroenteritteki rolü çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve *E. coli O157:H7*'nin neden olduğu bir salgın bildirilmemiştir. Türkiye'deki araştırmalarda *E. coli O157:H7*'nin insanlarda gözlenme sıklığının %0 ile %4 arasında değiştiği saptanmıştır.[143]

Ülkemizde 1989-1990 yılları arasında Erensoy ve arkadaşları, İzmir'de 42'si hemorajik kolit, 10'u kanlı- mukuslu olmak üzere 300 ishalli olguda ve 100 sağlıklı kişide *E. coli O157:H7* varlığını araştırmışlar, ancak hiçbir olguda bu serotipi izole edememişlerdir.[144]

Hasçelik ve arkadaşlarının Ankara'da 677 ishalli çocuk üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada bu mikroorganizma izole edilememiştir.[145]

Halepliler ve arkadaşları 390'ı yetişkin 318'i çocuk olmak üzere toplam 708 kişide *E. coli O157:H7* varlığını araştırmışlar fakat herhangi bir kültür pozitifliği gözleyememişlerdir.[146]

Ekşi ve arkadaşları'nın 2007 yılında yapmış oldukları bir araştırmada *E. coli O157:H7* suşuna rastlanmamıştır.[147]

Taş ve arkadaşları 200 ishalli hastanın ikisinden (%1), Kaleli ve arkadaşları 681 ishalli hastanın birinden (%0.1), Aslantürk ve arkadaşları Ankara'da 566 hastanın birinden (%0.18), Aydoğan ve arkadaşları 100 ishalli hastanın üçünden (%3) *E. coli O157: H7*'yi izole etmişlerdir.[148-151]

Aksungur ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada; 877 dışkı örneğinde *E. coli O157:H7* serotipini araştırmış ve örneklerin 6'sında (% 0.75) bu serotip saptanmıştır.[152]

Yeniiz'in yapmış olduğu çalışmada; 429 hastanın 5 tanesinde *E. coli O157:H7* serotipi izole edilmiştir.[27]

Çalışmamızda incelenmiş olan 10'u HUS şüpheli olmak üzere toplam 130 hastanın dışkı örnekleri sorbitollü McConkey agara ekilmiş ve şeffaf koloniler gözlenmiştir, fakat yapılan aglutinasyon çalışmaları sonucu *E. coli O157:H7*'ye rastlanmamıştır. Ülkemizde bu etkene yönelik yapılmış olan çalışmalar *E. coli O157:H7'*nin sık rastlanılan bir etken olmadığını düşündürmektedir.

E. coli O157:H7'nin enfektif dozunun 10-100 organizma gibi çok düşük seviyelerde olduğu ileri sürülmektedir.[153]

E. coli O157:H7 infeksiyonu genellikle hastaların %35-90'ında kanlı ishal bildirilen değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Genel olarak olguların sadece %30'unda ateş bildirilmektedir.[154]

Kehl ve arkadaşlarının çalıştığı 974 dışkı örneğinin %75'inde dışkıda kan gözlenmediği bildirilmiştir.[140]

Mead ve arkadaşlarının *E. coli O157:H7* olgularını inceledikleri bir çalışmada olguların %48'inde kanlı ishal, %43'ünde ateş, %96'sında abdominal kramplar, %48'inde kusma olduğu belirlenmiştir.[155]

Breuer ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada ABD'de iki eyaleti etkileyen bir salgında abdominal kramp (%97) ve kanlı ishal (%95) çoğunlukla gözlenen bulgular olup %53'ünde kusma ve %39'unda ise ateş belirlenmiştir.[156]

Ackers ve arkadaşları *E. coli O157:H7*'nin etken olduğu 40 olgunun; %100'ünde abdominal kramp ve diyare, %87'sinde kanlı ishal, %54'ünde kusma ve %35'inde ateş olduğunu saptamıştır.[157]

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz, diyare şikayetiyle gelen 120 hastanın 24'ünde (%20) abdominal kramp, 4'ünde (%3.33) ateş, 3'ünde (%2.5) bulantı ve kusma tesbit edildi. Geriye kalan 10 HUS şüpheli hastanın ise; 2'sinde abdominal kramp (%20), 3'ünde bulantı ve kusma (%30) olduğu belirlenmiş ateş gözlenmemiştir.

E. coli O157:H7 enfeksiyonu her yaşta insanda gözlenebilmekle beraber küçük çocuklarda daha sık karşılaşılmaktadır. Olgu sayılarında genellikle yaz aylarında artış gözlenmektedir.[127]

Willshaw ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada enfeksiyon yoğunluğunun 1-4 yaşlar arasında en fazla görüldüğü ve olguların Temmuz-Eylül ayları arasında en sık olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir.[158]

Rangel ve arkadaşları'nın yirmi yıllık süreç içinde ABD'de gözlenen *E. coli O157:H7* salgınları üzerine yapmış oldukları çalışmada bu salgınların %89'unun daha çok mayıs ve kasım ayları aralığında meydana geldiğini belirlemişlerdir.[135]

E. coli O157:H7 enfeksiyonundan her iki cinsin de eşit oranda etkilendiği belirtilmektedir.[11]

Fakat bazı çalışmalarda kadınların daha çok etkilendiği bildirilmiş, bunun da kadınların daha çok gıda işleriyle uğraşmaları ve hasta çocukların bakımıyla ilgilenmeleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.[158]

Çalışmamız ocak ve ağustos ayları arasında gerçekleştirilmiştir. Şeffaf koloniler ocak (4 adet), şubat (6 adet), mart (8 adet) ve ağustos (12) aylarında daha çok gözlenmiştir. Fakat hiçbirinde *E. coli O157:H7* saptanmamıştır. HUS şüpheli hastaların daha çok ağustos ayında gözlenmesi olgu sayısının yaz aylarında artış gösterdiği tezini doğrulamaktadır. İncelediğimiz hastaların 62'si (%47.6) kadın, 68'i (%52.3) erkek idi. Şeffaf koloniler daha çok kadınlarda (17 adet) gözlenmiştir.

Salgınlarda sorumlu tutulan başlıca besinler sığır eti ve sığır etinden yapılmış ürünler ile pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleridir.[55]

ABD'de 20 yıllık sürede meydana gelen 350 salgının %52'si gıda kaynaklı olduğu belirtilmiş, %21'inde bulaş kaynağı saptanamamıştır.[135]

İngiltere'de 1995-1998 yıllarında gözlenen 67 salgından 27'sinin kontamine gıdalardan kaynaklandığı bildirilmiştir.[158]

İtalya'da Normanno ve ark. yaptıkları çalışmada taze sosislerden elde ettikleri 10 *E. coli O157* izolatının 6'sında *O157:H7* olduğunu saptamışlardır.[159]

Mısır'da Abdul-Raouf ve ark. çeşitli gıdalarda *E. coli O157:H7* araştırmışlardır ve bunun sonucunda süpermarket, mezbaha ve çiftliklerden alınan 50 sığır eti kıymasının 3'ünde (%6.0), 50 tavuk eti kıymasının 2'sinde (%4), etkeni ortaya koymuşlardır.[55]

Morgan ve arkadaşlarının 1991 yılında İngiltere'de yapmış oldukları çalışmada pastörize tam yağlı sütten üretilmiş yoğurt tüketiminden kaynaklanan *E. coli O157:H7* vakalarının gözlendiği saptanmıştır.[160]

Ülkemizde; Öksüz ve arkadaşları pastörize edilmemiş 100 süt örneğinin %1'inde ve pastörize edilmemiş sütten imal edilmiş 50 peynir örneğinin %4'ünde *E. coli O157* suşunu saptamışlardır.[161]

Ünsal'ın Erzurum bölgesinde yapmış olduğu çalışmada, toplanan 120 sığır eti numunesinin 2 tanesinde, 105 tavuk eti numunesinin 1 tanesinde, 105 hindi eti numunesinin 1 tanesinde *E. coli O157:H7* elde edilmiştir.[47]

Alişarlı ve Akman inceledikleri 150 adet dana kıymanın 7'sinde (%4.66), 150 adet koyun kıymasının 3'ünde (%2) *E. coli O157* belirlemişlerdir.[162]

Sarımehmetoğlu ve arkadaşları, Ankara bölgesinde 251 taze sığır etinin 90'nında (%7.6) *E. coli O157* belirlemişler ve bu örneklerden elde edilen izolatların 2'sinin *O157:H7* suşu olduğunu bildirmişlerdir.[163]

Gümüşsoy ve Gönülalan Kayseri'de incelemiş oldukları 100 adet taze peynir numunesinin hiçbirinden *O157:H7* izole edememişlerdir.[164]

Gönül, 20 çiğ süt numunesinde *E. coli O157:H7* serotipini araştırmış, ancak etken bakteriyi izole edememiştir.[165]

Akkaya ve ark. 100 çiğ süt örneğinin 3'ünde (%3) ve 100 adet peynir örneğinin 1'inde (%1) *E. coli O157:H7* belirlemişlerdir.[166]

Akçamlı Konya'da pazarlarda satılan küflü peynirlerde *E. coli O157:H7* varlığını araştırmış ve 200 küflü peynir örneğinin 1'inde bu serotipe rastlamıştır.[62]

Ertaş ve Gönülalan tarafından, *E. coli O157:H7*'nin çiğ köftelerdeki prevalansının araştırılması amacı ile incelenen 100 adet çiğ köfte numunesinde etkenin varlığı gözlenememiştir.[167]

Altun ve arkadaşları Ankara'da araştırma yaptıkları sokak sütlerinde *E. coli O157:H7*'yi saptayamamıştır.[168]

Arslan ve Özdemir 245 tane evyapımı beyaz peynir örneğinde yaptıkları araştırmada *E. coli O157:H7*'ye rastlamamıştır.[169]

Öksüztepe ve arkadaşları Elazığ'da satılan kremalı pastalarda *E. coli O157:H7* varlığını araştırmışlar fakat yaş pasta örneklerinin hiçbirinde tesbit edememişlerdir.[170]

Öztelli Bayburt bölgesinde içme sularında araştırma yapmış fakat *E. coli O157:H7*'yi gözlemleyememiştir.[7]

E. coli O157:H7 enfeksiyonunun ciddi bir komplikasyonu olarak bilinen HUS' un gözlenme olasılığı %2-15 arasında değişmektedir. Özellikle çocuklarda ve yaşlılarda HUS gelişimi riski daha fazladır.[27]

Klein ve arkadaşlarının ishalli çocuklarda yaptığı çalışmada 28 *E. coli O157:H7* enfeksiyonlu çocuğun 5'inde (%18) HUS gelişmiştir.[123]

Mead ve arkadaşları 33 *E. coli O157:H7* enfeksiyonu olgusunun 2'sinde (%9), Olsen ve arkadaşları 157 kişiyi etkileyen ABD'deki bir salgında olguların %2.6'sında HUS geliştiğini bildirmiştir.[155,171]

Mattar ve arkadaşlarının 5 yaşın altındaki diyareli çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada %7.7 oranında HUS geliştiği bildirilmiştir.[132]

Çalışmamızda 5'i klinik 5'i poliklinik hastası olmak üzere 10 HUS şüpheli hastanın hiç birinde HUS gelişimi gözlenmemiştir. Ülkemizde *E. coli O157:H7* izole edildiği bildirilen çalışmalarda, olgularda HUS gelişip gelişmediğine dair bir veriye rastlanmamıştır.[27]

1997- 2000 yılları arasında Almanya ve Avusturya'da HUS tanısı konulan hastalardan izole edilen EHEC suşlarının %43'ü *E. coli O157:H7* dışındaki verotoksijenik *E. coli* olarak tanımlanmıştır.[172]

22 mayıs 2011 tarihinde Almanya' da EHEC bakterisine bağlı kanlı ishal ve HUS olgularında artış olduğu bildirilmiştir. 1 Mayıs'tan 9 Haziran'a kadar Almanya, 21 ölümlü vaka içeren 759 tane HUS vakasını, 9 ölümlü vaka içeren 2229 tane HUS ile komplike olmayan EHEC infeksiyonunu rapor etmiştir. Hastaların çoğunun özellikle yedikleri hamburgerden etkilendikleri saptanmıştır. 9 Haziran itibariyle Almanya'daki bu salgına bağlı olarak 13 farklı avrupa ülkesinde 1 ölümlü 36 HUS vakası ve hiç ölüm gözlenmeyen 63 EHEC vakası rapor edilmiştir. Dünya çapında bu salgına bağlı olarak 7 Haziran 2011 itibariyle 22 ölümlü 798 HUS vakası ve 9 ölümlü HUS ile komplike olmayan EHEC vakasıyla birlikte toplam 3092 vaka rapor edilmiştir.

Günümüzde daha çok 5 yaş altı çocuklarda Enterohemorajik *Escherichia coli'*ye bağlı HUS tablosu gözlenmekte iken Almanyadaki bu salgında olguların büyük kısmı erişkinlerde gözlenmiştir ve hastaların yaklaşık %70'inin kadın hastalar olduğu rapor edilmiştir.

EHEC ve buna bağlı HUS olgularında en sık görülen serotip *O157:H7* olmasına rağmen bu salgında laboratuar araştırmaları sonucu salgına neden olan patojenin daha nadir bir serotip olan EHEC *O104:H4* serotipi olduğu tespit edilmiştir.[83]

Almanya ve Avusturya'da 2004-2009 yılları arasında gıda maddeleri ve hayvanlarda EHEC *O104* ile ilgili pozitif bulgulara rastlandığı bildirilmiştir, fakat 2011 yılında görülen ve bu salgına yol açtığı belirlenen EHEC *O104:H4* serotipi, Avrupa'da daha önce hiç bildirilmemiştir.[136] Rapor edilen bilgiler, 1996 Japonya'da gözlenen EHEC salgınından sonraki en büyük salgının Almanya salgını olduğunu göstermektedir.[83]

2008 yılından itibaren, Avrupa Birliğin'de 8 EHEC *O104* vakası belirlenmiştir. Bunlar 2010 yılında Avusturya'da 1 vaka, 2008 yılında Belçika'da 2 vaka, 2008 yılında Danimarka'da 1 vaka, 2009 yılında Norveç'te 3 vaka, 2010 yılında İsveç'te 1 vaka olarak bildirilmiştir.[136]

Ülkemizde, T. C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında yayınlanan 'Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuar Rehberi'nde EHEC, amacı "halen halk sağlığı sorunu olarak önemini koruyan bazı bulaşıcı hastalıkların etiyolojik ajanları hakkında veri elde edilmesi ve gerektiğinde bunların ileri epidemiyolojik araştırmalarının yapılabilmesi"[170] olan, D grubu bildirimi zorunlu hastalık etkeni olarak belirtilmiştir. 2005 yılından itibaren ise bildirimi zorunlu olan bir hastalık etkeni olarak kabul edilmiştir. 2011 yılında Almanya'da gözlenen EHEC salgını sonrasında T. C. Sağlık Bakanlığı bir bildiri yayınlamıştır. Bu bildiriye göre kanlı ishal ile birlikte özellikle Almanya başta olmak üzere hastalığın gözlendiği ülkelere seyahat öyküsü olan kişiler için olası vaka ile karşılaşınca;

- Öncelikle sağlık kuruluşuna başvuran hastalar sağlık kuruluşuna sevk edilir.
- Burada ilgili uzman tarafından değerlendirme yapılır. Sonrasında vaka bildirim ve laboratuara örnek gönderme formu doldurulur.

- Hastanın tanı kapasitesinin uygunluğuna göre EHEC incelemesi yapılır. Örnekler uygun taşıma besiyerleri ile soğuk zincir koşullarında Sağlık Müdürlüğü'ne formla birlikte iletilir.

- Eğer tanı kapasitesi yeterli değil ise uygun numune Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Enterik- patojenler Laboratuvarına (Şimdiki adı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu) gönderilecektir.

- İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi tarafından, gelen örneğe ait olan ' Gıda ve Su Kaynaklı Salgınlar İçin Örnek Gönderi Formu' ile birlikte uygun soğuk zincir koşullarında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'ne (Şimdiki adı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu) gönderilir.

- Form aynı zamanda Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne de fakslanır.[136]

Almanya'daki EHEC salgını nedeniyle T. C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan bu bildiriden sonra Türkiye'de herhangi bir salgın vakası bildirimi olmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; *E. coli O157:H7*'nin Erzurum yöresindeki diyareli olgulardaki varlığı araştırıldı. İncelenen örnekler kültür ve serolojik yöntemler kullanılarak E. *coli O157:H7* serotipi varlığı yönünden değerlendirildi fakat bu serotipte bir *E. coli* varlığı saptanamadı. HUS şüphesiyle gönderilen hasta örnekleri SMAC kültürüne ekildi bunların büyük bir kısmında şeffaf koloniler gözlendi ancak yapılan serolojik testlerde *E. coli O157:H7* serotipine rastlanmadı.

Çalışma sonucunda Erzurum yöresinin *E. coli O157: H7* bakımından risk altında olmadığı anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Baysal B. *Escherichia coli*. İçinde: Cengiz T, Mısırlıgil A, Aydın M (editörler). *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 454- 458.
2. Leichert LI. Proteomic methods unravel the protein quality control in *Escherichia coli*. *Proteomics,* 2011, 11: 3023- 3035.
3. Phornphisutthimas S, Thamchaipenet A, Panijpan B. Laboratory exercises conjugation in *escherichia coli*. *Biochemistry and Molecular Biology Education,* 2007, 35: 440- 445.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of İnfectious Diseases Volume 2, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2299- 2301.
5. Erdem B. Enterobacteriaceae. İçinde: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Tümbay E, Mete Ö (editörler). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 1999: 480- 485.
6. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic escherichia coli. *Clinical Microbiology Reviews,* 1998, 11: 142- 201.
7. Öztelli Y. Bayburt İli Merkez İlçede İçme Sularında Enterohemorajik *Escherichia coli* (O157:H7)' nin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2004.
8. Campbell GA, Mutharasan R. Detection of pathogen *escherichia coli* O157: H7 using self-excited PZT-glass microcantilevers. *Biosensors Bioelectronics*, 2004, 15: 75- 82.
9. Ertaş N, Yıldırım Y, Karadal F, Al S. Hayvansal gıdalarda *escherichia coli* O157:H7'nin önemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2013, 10: 45- 52.

10. 1. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı, 1. Baskı, 2006: 165.

11. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed). *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2567– 2586.

12. Ray B. *Fundamental Food Microbiology*, 3th ed. Florida, CRC Press, 2004: 7.

13. Töreci K. Enterobacteriaceae Genel Özellikler. İçinde: Topçu Aİ, Söyletir G, Doganay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, cilt 2, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1555- 1574.

14. Batzing BL. *Microbiology an İntroduction,* 1th ed. Stamford, Brooks/ Cole Thomson Learning, 2002: 472- 476.

15. Bilgehan H, *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, 5. Baskı. İzmir, Barış Yayınları, 2009: 425-454.

16. Şahin İ, Başoğlu B. *Gıda Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı. Bursa, Dora Basım- Yayın-Dağıtım Ltd. Şti., 2011: 34- 38.

17. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Uygulama Konuları İle)*, 10. Baskı. İzmir, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000: 1- 16.

18. Çiçek E. Ege Bölgesindeki Sığırların Süt ve Dışkı Örneklerinden *Escherichia coli O157:H7* İzolasyonu ve Verotoksinlerinin Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2008.

19. Bacteria In Photos. http://www.bacteriainphotos.com/bacteria%20photo%20gallery.html. 08. 01. 2014.

20. Demir M. Patojen *Escherichia coli* Suşlarında Siderofor ve Diğer Virulans Faktörlerinin Araştırılması ve Patojenitedeki Rollerinin Cilt İnfeksiyon Modeliyle

Gösterilmesi. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2001.

21. Cantekin Z. Kanatlı Orijinli *Escherichia coli* Suşlarının Virülens Özelliklerinin Fenotipik ve Moleküler Metodlarla Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2008.
22. Berkiten R. Fakültatif Anaerob Gram Negatif Çomaklar. İçinde: Bozkaya E (editör). *Tıbbi Mikrobiyoloji 2*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 51- 68.
23. Microbeonline, Online Medical Microbiology guide. http://microbeonline.com/imvic-tests-principle-procedure-and-results/. 08. 01. 2014.
24. Zarakolu Köşker PI. *Enterobacteriaceae*. İçinde: *Tıbbi Mikrobiyoloji*, Başustaoğlu AC, Yıldıran ŞT, Tanyüksel M, Yapar M (çeviri editörleri). *Medical Microbiology*, Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. 6. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2010: 301- 307.
25. Chen EM, Kasturi SS. Deja Review. Çeviri: Aygün G. *Deja Vu Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*, 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2009: 59- 61.
26. Fındık D. *Escherichia* türleri. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar 2*, 3. Baskı. Istanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2136- 2147.
27. Yeniiz E. Çeşitli Gruplarda Dışkıda *Escherichia coli O157:H7* Varlığının Araştırılması. Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Servis Şefliği. Uzmanlık tezi, İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2005.

28. Tunçkanat F. Üriner sistem infeksiyonu patogenezinde bakteriyel virulans faktörleri. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Dergisi*, 1993, 6: 3-5.

29. China B, Goffaux F. Secretion of virulence factors by *escherichia coli*. *Vet Res,* 1999, 30: 181- 202.

30. Demir M, Cevahir N, Kaleli İ. Siproflaksinin sub- minimal inhibitör konsantrasyonlarının *escherichia coli* suşlarının hemaglutinasyon özellikleri üzerine etkisinin araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2007, 37: 192-195.

31. Debeleç B, Coşar G. Ege ve akdeniz bölgesi'nde üropatojen *escherichia coli* kökenlerinin florokinolonlara duyarlılığı. *İnfeksiyon Dergisi*. 2007, 21: 15- 20.

32. Fidan I, Yüksel S, Sipahi AB, Özkan S, Sultan N. Üriner sistem infeksiyonlarından etken olarak izole edilen *escherichia coli* suşlarında hemaglutinasyon ve hemolizin üretimi. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 2006, 20: 22- 25.

33. Yılmaz FF, Ermertcan Ş. İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *escherichia coli* kökenlerinde florokinolon direncinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 2005, 19: 429- 433.

34. Kaçmaz B, Aksoy A, Sultan N. İdrar örneklerinden izole edilen *escherichia coli* izolatlarında oral antibiyotiklere karşı direncin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2007, 64: 11- 15.

35. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane infeksiyonu etkeni üropatojen *escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 2004, 18: 193- 195.

36. Kalem F, Gündem NS, Arslan U, Tuncer İ. İdrar örneklerinden izole edilen *escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılığı. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 2008, 22: 193- 197.

37. Köksaldı Motor V, Tutanç M, Arıca V, Arıca S, Ay B. Üropatojen *escherichia coli* suşlarının üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibakteriyel ajanlara duyarlılıkları. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 2010, 24: 198- 201.

38. Altındiş M. *Hemşireler İçin Mikrobiyoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 184- 186.

39. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of İnfectious Diseases Volume 2, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2299- 2301.

40. Şahin C. Gastroenteritli Olgularda *E. coli O157: H7* Serotipinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi, 2005.

41. Özerol İH, Özbilge H. *Escherichia coli* diyarelerinin patogenezindeki son gelismeler. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 1995, 2: 86- 102.

42. Cerna-Cortes JF, Gómez-Aldapa CA, Rangel-Vargas E, Ramírez-Cruz E, Castro-Rosas J. Presence of indicator bacteria, *salmonella* and diarrheagenic *escherichia coli* pathotypes on mung bean sprouts from public markets in pachuca, mexico. *Food Control*, 2013, 31: 280- 283.

43. Levent B. Escherichia, Shigella ve Salmonella. İçinde: Klinik Mikrobiyoloji, Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldıran ŞT, Tanyüksel M (çeviri editörleri). *Manual of Clinical Microbiology*, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. 9. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 670- 677.

44. Thapar N, Sanderson I. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet*. 2004, 363: 641- 653.

45. McKane L, Kandel J. *Microbiology Essentials and Applications*, 2th ed. California, McGraw- Hıll, Inc., 1996: 580- 583.

46. Gülhan T, İlhan Z, Aksakal A, Solmaz H, Ekin İH. Hayvan orijinli *escherichia coli* suşlarının enterotoksin tiplerinin (LT, ST) belirlenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 2009, 20: 27 – 31.

47. Ünsal C. Erzurum Bölgesinde Satışa Sunulan Etlerde *E. Coli* O157: H7'nin Varlığının Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Erzurum, Atatürk Üniversitesi, 2007.

48. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH. *Manual of Clinical Microbiology Volume 1*, 8th ed. Washington, ASM Press, 2003: 654- 659.

49. Özbaş ZY, Aytaç SA. *Escherichia coli O157: H7* epidemiyolojisi, gıdalarla ilişkisi, patojenitesi ve izolasyon yöntemleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 1995, 52: 47- 53.

50. Atlas RM. *Microorganisms İn Our World*, 1th ed. Missouri, Mosby, 1995: 616.

51. Karapınar M, Gönül SA. Gıda kaynaklı hastalıklar. İçinde: Ünlütürk A, Turantas F. Gıda Mikrobiyolojisi, 1. Baskı. İzmir, Mengi Tan Basımevi, 1998: 109- 164.

52. Girard F, Batisson I, Frankel GM, Harel J, Fairbrother JM. Interaction of enteropathogenic and shiga toxin-producing *escherichia coli* and porcine ıntestinal mucosa: role of ıntimin and tir in adherence. *Infectıon And Immunıty*, 2005, 73: 6005- 6016.

53. Robins- Browne RM, Hartland EL. *Escherichia coli* as a cause of diarrhea. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17: 467- 475.

54. Serter D, Ertem E, Gökengin D. *Baslıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 250- 261.

55. Abdul-Raouf UM, Ammar MS, Beuchat LR. Isolation of *escherichia coli O157:H7* from some egyptian foods. *Food Microbiology*, 1996, 29: 423- 426.

56. Güner A, Atasever M, Aydemir Atasever M. Yeni ortaya çıkan ve tekrar önem kazanan gıda kaynaklı bakteriyel patojenler. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2012, 18: 883- 892.

57. Kobayashı H, Shımada J, Nakazawa M, Morozumı T, Pohjanvırta T, Pelkonen S, Yamamoto K. Prevalence and characteristics of shiga toxin- producing *escherichia coli* from healthy cattle in japan. *Applied and Environmental Microbiology*, 2001, 67: 484- 489.

58. Gülhan T. Sağlıklı görünen hayvanların dışkılarından izole edilen *escherichia coli* suşlarının biyokimyasal, enterotoksijenik ve verotoksijenik özelliklerinin belirlenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*. 2003, 14: 102- 109.

59. Kudva IT, Hatfield PG, Hovde CJ. *Escherichia coli O157: H7* in microbial flora of sheep. *Journal of Clinical Microbiology*, 1996, 34: 431- 433.

60. Çiçek E, Savaşan S. Ege Bölgesi'ndeki sığırların süt ve dışkı örneklerinden *escherichia coli O157:H7* izolasyonu ve verotoksinlerinin belirlenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 2010, 21: 51- 56.

61. Dursun SG. Broiler Piliçlerinden *Escherichia coli O157: H7* Serotipinin İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2008.

62. Akçamlı E. Konya İlinde Pazarlarda Açıkta Satılan Küflü Peynirlerde Enterohemorajik *Escherichia coli O157: H7* Suşunun Varlığının Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji (Vet) Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2008.

63. İlhak Oİ, Dikici A, Can ÖP, Şeker P, Öksüztepe G, Çalıcıoğlu M. Effect of cooking procedures of kiymali pide, a traditional turkish fast- food, on destruction of *escherichia coli O157: H7*. *Meat Science*, 2013, 94: 159- 163.

64. Blanco JE, Blanco M, Alonso MP, Mora A, Dahbi G, Coira MA, Blanco J. Serotypes, Virulence genes, and intimin types of shiga toxin (verotoxin)- producing *escherichia coli* isolates from human patients: prevalence in lugo, spain, from 1992 through 1999. *Journal of Clınıcal Mıcrobıology*, 2004, 42: 311- 319.

65. Willshaw GA, Cheasty T, Smith HR. Escherichia coli. In: Lund BM, Baird- Parker TC, Gould GW (eds). *The Microbiological Safety And Quality Of Food Volume 2*, 1nd ed. Maryland, Aspen Publishers, 2000: 1144.

66. CDC. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00048994.htm. 25 Aralık 2013.

67. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, Griffin PM, Swerdlow DL. Epidemiology of *escherichia coli O157: H7* outbreaks, united states, 1982- 2002. *Emerging Infectious Disease*, 2005, 11: 603- 609.

68. About E. coli. http://www.about-ecoli.com/ecoli_outbreaks/news/colorado-plant-linked-to-e-coli-outbreak-story/#.Urpf2y_xvmI. 25 Aralık 2013.

69. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2007/october/103107.html. 25 Aralık 2013.

70. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2007/october/100207.html. 25 Aralık 2013.

71. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/june2008outbreak/. 25 Aralık 2013.

72. U. S Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm168012.htm. 25 Aralık 2013.

73. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2009/1124.html. 25 Aralık 2013.

74. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2009/0701.html. 25 Aralık 2013.

75. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2009/0630.html. 25 Aralık 2013.

76. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2010/cheese0157/index.html. 25 Aralık 2013.

77. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2010/0105.html. 25 Aralık 2013.

78. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2011/ecoliO157/romainelettuce/120711/index.html. 25 Aralık 2013.

79. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2011/O157_0311/index.html. 25 Aralık 2013

80. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2012/O157H7-11-12/index.html. 25 Aralık 2013.

81. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2013/O157H7-11-13/index.html. 25 Aralık 2013.

82. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2010/ecoli_o145/index.html. 25 Aralık 2013.

83. World Healt Organization. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/144981/EHEC_outbreak_10_June_2011.pdf. 8 Aralık 2013.

84. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2012/O26-02-12/index.html. 25 Aralık 2013

85. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2012/O145-06-12/index.html. 25 Aralık 2013

86. CDC. http://www.cdc.gov/ecoli/2013/O121-03-13/index.html. 25 Aralık 2013.

87. Karch H, Janetzkı-Mıttmann C, Aleksıc S, Datz M. Isolation of enterohemorrhagic *escherichia coli O157* strains from patients with hemolytic-uremic syndrome by using ımmunomagnetic separation, dna-based methods, and direct culture. *Journal of Clınıcal Mıcrobıology*, 1996, 34: 516, 519.

88. Cray Jr WC, Moon HW. Experimental ınfection of calves and adult cattle with *escherichia coli O157: H7*. *Applıed And Envıronmental Mıcrobıology*, 1995, 61: 1586- 1590.

89. Park S, Worobo R, Durst R. *Escherichia coli O157: H7* as an emerging foodborn pathogen, *Food Science and Nutrition*. 1999, 39: 481- 502.

90. Coia JE. Clinical, microbiological and epidemiological aspects of *escherichia coli O157* ınfection. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 1998, 20: 1- 9.

91. Kehl SC. Role of laboratory in the diagnosis of enterohemorrhagic *escherichia coli* ınfections, *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, 40: 2711- 2715.

92. Tamplin ML. Inactivation of *escherichia coli O157: H7* in simulated human gastric fluid. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71: 320- 325.

93. Tarr PI. *Escherichia coli O157:H7*: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human ınfection. *Clinical Infectious Disease*, 1995, 20: 1- 10.

94. Cleary TG. The role of shiga- toxin-producing *escherichia coli* in hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome, *Pediatric Infections Diseaes*. 2004, 15: 260-265.

95. White DG, Zhao S, Simjee S, Wagner DD, McDermott PF. Antimicrobial resistance of foodborne pathogens, *Microbies and Infection*. 2002, 4: 405- 412.

96. Irino K, Kato MAMF, Vaz TMI, Ramos II, Souza MAC, Cruz AS, Gomes TAT, Vieira MAM, Guth BEC. Serotypes and virulence markers of shiga toxin-producing *escherichia coli* (stec) isolated from dairy cattle in sao paulo state, brazil. *Veterinary Microbiology*, 2005, 105: 29- 36.

97. Conedera G, Dalvit P, Martini M, Galiero G, Gramaglia M, Goffredo E, Loffredo G, Morabito S, Ottaviani D, Paterlini F, Pezotti G, Pisanu M, Semprini P, Caprioli A.

Veretotoxin-producing *escherichia coli O157* in minced beef and dairy producs in Italy, *International Journal of Food Microbiology*. 2004, 96: 67- 73.

98. Chapman PA, Cerdan Malo AT, Ellin M, Ashton R, Harkin MA. *E.coli O157* in cattle, and sheep at slaughter, on beef and lamb carcasses and in raw beef and lamb products in South Yorkshire, *International Journal of Food Microbiology*, 2001, 64: 139- 150.

99. Law D. Virulence factors of *escherichia coli O157* and other shiga toxin- producing e.coli. *Journal of Applied Microbiology*, 2000, 88: 729- 745.

100. Wells JG, Shıpman LD, Greene KD, Sowers EG, Green JH, Cameron DN, Downes FP, Martın ML, Grıffin PM, Ostroff SM, Potter ME, Tauxe RV, Wachsmuth IK. Isolation of *escherichia coli* serotype O157:H7 and other shiga- like- toxin-producing e. coli from dairy cattle. *Journal of Clinical Microbiology*, 1991, 29: 985- 989.

101. Dean-Nystrom EA, Bosworth BT, CrayJr. WC, Moon HW. Pathogenicity of *escherichia coli O157:H7* in the ıntestines of neonatal calves. *Infectıon And Immunıty,* 1997, 65: 1842- 1848.

102. Konemann EW, Allen SD, Jande WM, Schreckenber PC, Jonda WM, *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: 539- 576.

103. Sharma VK, Bearson SMD. Evaluation of the impact of quorum sensing transcriptional regulator SdiA on long-term persistence and fecal shedding of *escherichia coli O157:H7* in weaned calves. *Microbial Pathogenesis*, 2013, 57: 21- 26.

104. Zhao T, Doyle MP, Shere J, Garber L. Prevalence of enterohemorrhagic *escherichia coli* O157:H7 in a survey of dairy herds. *Applıed And Envıronmental Mıcrobıology,*1995, 61: 1290- 1293.

105. Farmer JJ, Davıs BR. H7 antiserum-sorbitol fermentation medium: a single tube screening medium for detecting *escherichia coli O157:H7* associated with hemorrhagic colitis. *Journal Of Clınıcal Mıcrobıology*,1985, 22: 620- 625.

106. Dundas S, Todd WTAT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AKR, Hutchinson SJ. The central scotland *escherichia coli O157: H7* outbreak: risk factors fort he hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clinical Infectious Disease*, 2001, 33: 923- 931.

107. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, Wells JG. The united states national prospective hemolytic uremic syndrome study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183: 1063- 1070.

108. Dinu LD, Bach S. Detection of viable but non-culturable *escherichia coli O157:H7* from vegetable samples using quantitative pcr with propidium monoazide and immunological assays. *Food Control*, 2013, 31: 268- 273.

109. March S , Ratnam S. Latex agglutination test for detection of *escherichia coli* serotype *O157*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1989, 27: 1675- l677.

110. Bopp CA, Brenner FW, Fields PI, Wells JG, Strockbine NA. *Escherichia*, *shigella*, and *salmonella*. *Manual of clinical microbiology*, 2003, *8*: 654- 71.

111. Akçelik M, Akkoç N, Şimşek Ö. Mikrobiyal Genomikler. İçinde: Mikroorganizmaların Biyolojisi, Çökmüş C (çeviri editörü). *Brock Biology of Microorganisms*, Madigan MT, Martinko JM. 11. baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2010: 500.

112. Monaghan AM, Byrne B, McDowell D, Carroll AM, McNamara EB, Bolton DJ. Characterization of farm, food, and clinical shiga toxin- producing *escherichia coli* (STEC) O113. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2012, 9: 1088- 1096.

113. Loirat C, Bacchi VF. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6: 60.

114. Ederer GM, Clark M. Motility- indole- ornithine medium. *Applied Microbiology*, 1970, 20: 849- 850.

115. Cellular products. http://cellularproducts.blogspot.com/2012_01_01_archive.html. 15 Kasım 2013.

116. Belongia EA, MacDonald KL, Parham GL, White KE, Kortlath JA, Lobato MN, Strand SM, Casale KA, Osterholm MT. An outbreak of *escherichia coli O157:H7* colitis associated with consumption of precooked meat patties. *Journal of İnfectious Diseases,*1991, 164: 338- 343.

117. Semanchek JJ, Golden DA. Influence of growth temperature on ınactivation and ınjury of *e.coli O157:H7* by heat, acid and freezing. *Journal of food Protection*, 1998, 61: 395- 401.

118. Taormina PJ, Beuchat LR. Behavior of enterohemorrhagic *e.coli O157:H7* on alfalfa sprouts during the sprouting process as ınfluenced by treatments with various chemicals. *Journal of Food Protection*, 1999, 62: 850- 856.

119. Mackay B. Walkerton, 2 years later : 'memory fades very quickly'. *Canadian Medical Associaton Journal*, 2002, 166: 1326

120. Michel P, Wilson JB, Martin SW, Clarke RC, Mc Ewen SA, Gyles CL. Temporal and geographical distributions of reported cases of *escherichia coli O157:H7* ınfection in ontario. *Epidemiology and Infection*, 1999, 122: 193- 200.

121. Dev VJ, Maın M, Gould I. Waterborne outbreak of *escherichia coli* O157. *Lancet*, 1991, 337: 1412.

122. Slutsker L, Ries AA, Grene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. *Escherichia coli O157: H7* diarrhea in the United states: clinical and epidemiologic features. *Annals of Internal Medicine*, 1997, 126: 505- 513.

123. Klein EJ, Stapp JR, Clausen CR, Boster DR, Wells JG, Qin X, Swerdlow DL, Tarr PI. Shiga toxin- producing *escherichia coli* in children with diarrhea: a prospective point of care study. *The Journal of Pediatrics*, 2002, 141: 172- 178.

124. Stapp JR, Jelacic S, Yea YL, Klein EJ, Fischer M, Clausen CR, Qin X, Swerdlow DL, Tarr PI. Comparison of *escherichia coli O157: H7* antigen detection in stool and broth cultures to that in sorbitol- macconkey agar stool cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38: 3404- 3406.

125. Ritchie M, Partington S, Jessop J, Kelly MT. Comparison of a direct fecal shiga-like toxin assay and sorbitol macconkey agar culture for laboratory diagnosis of enterohemorrhagic escherichia coli infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 1992, 30: 461- 464.

126. Mackenzie AMR, Lebel P, Orrbine E, Rowe PC, Hyde L, Chan F, Johnson W, McLaine PN. Sensitivities and specificities of premier e. coli O157 and premier ehec enzyme ımmunoassays for diagnosis of infection with verotoxin (shiga- like toxin)- producing escherichia coli. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36: 1608- 1611.

127. Beutin L, Kaulfuss S, Cheasty T, Brandenburg B, Zimmermann S, Gleier K, Willshaw GA, Smith HR. Characteristic and association with disease of two major subclones of shiga toxin (verocytotoxin) producing strains of *escherichia*

coli (STEC) *O157* that are present among isolates from patients in germany. *Diagnostic Microbiology And İnfectious Disease*, 2002, 44: 337- 346.

128. Pulz M, Matussek A, Monazahian M, Tittel A, Nikolic E, Hartmann M, Bellin T, Buer J, Gunzer F. Comparison of a shiga toxin enzyme- linked immunosorbent assay and two types of PCR for detection of shiga toxin- producing *escherichia coli* in human stool specimens. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2003, 41: 4671- 4675.

129. Schmid H, Burnens AP, Baumgartner A, Boerlin P, Bille J, Liassine N, Friderich P, Breer C. Verocytotoxin- producing escherichia coli in patients with diarrhoea in switzerland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease*, 2002, 21: 810- 813.

130. Irino K, Vaz TMI, Kato MAMF, Naves ZVF, Lara RR, Marco MEC, Rocha MMM, Moreira TP, Gomes TAT, Guth BEC. O157: H7 shiga toxin- producing escherichia coli strains associated with sporadic cases of diarrhea in sao paulo, brazil. *Emerging Infectious Disease*, 2002, 8: 446- 447.

131. Bueris V, Sircili MP, Taddei CR, Santos MF, Franzolin MR, Martinez MB, Ferrer SR, Barreto ML, Trabulsi LR. Dedection of diarrheagenic escherichia coli from children with and without diarrhea in Salvador, bahia, brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2007, 102: 839- 844.

132. Mattar S, Vasquez E. *Escherichia coli O157: H7* ınfection in colombia. *Emerging Infectious Disease*, 1998, 4: 126- 127.

133. Watanabe H, Wada A, Inagaki Y, Itoh K, Tamura K. Outbreaks of enterohemerrhagic escherichia coli O157: H7 infection by two different genotype strains in japan,1996. *Lancet*, 1996, 348: 831- 832.

134. Phillips CA. The epidemiology, detection and control of escherichia coli O157. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 1999, 79: 1367- 1381.

135. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, Griffin PM, Swerdlow DL. Epidemiology of *escherichia coli O157: H7* outbreaks, united states, 1982- 2002. *Emerging Infectious Disease*, 2005, 11: 603- 609.

136. Manisa Halk Sağlığı Müdürlüğü. http://www.msm.gov.tr/dokumanlar/Bakanlik_EHEC.pdf. 25 Aralık 2013.

137. Park CH, Vandel NM, Hixon DL. Rapid immunoassay for detection of *escherichia coli O157* directly from stool specimens. *Journal Of Clinical Microbiology*, 1996, 34: 988- 990.

138. Kaddu DH, Aisu T, Gleier K, Zimmermann S, Beutin M. Occurrence of Shiga toxin-producing *escherichia coli* in fecal samples from children with diarrhea and from healthy zebu cattle in Uganda. *International Journal of Food Microbiology*, 2001,66: 95- 101.

139. Chapman PA, Siddons CA. A comparasion of immünomagnetic separation and direct culture for the isolation of verocytotoxin-producing *escherichia coli O157* from cases of bloody diarrhoea, non-bloody diarrhoea and asymptomatic contacts. *The Journal of Medical Microbiology*. 1996, 44: 267- 271.

140. Kehl KS, Havens P, Behnke CE, Acheson DWK. Evaluation of the premier EHEC assay for detection of shiga toxin- producing escherichia coli. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997, 35: 2051- 2054.

141. McDonald KL, O'Leary MJ, Cohen ML, Norris P,Wells JG, Noll E. *Escherichia coli O157*, an emerging gastrointestinal pathogen. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 259: 3567- 3570.

142. Abu-Elamreen FH, Abed AA, Sharif FH. Viral, bacterial and parasitic etiology of pediatric diarrhea in gaza, palestine. *Medical Principles and Practice*, 2008, 17: 296- 301.

143. Erdoğan H, Erdoğan A, Levent B, Kayalı R, Arslan H. Enterohemorrhagic escherichia coli O157: H7: case report. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2008, 50: 488- 491.

144. Erensoy S, Tokbas A. İzmir' deki sürgün olgularında *escherichia coli O157: H7* arastırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 1992, 6: 285- 286.

145. Hasçelik G, Akan ÖA, Diker S, Baykal M. *Campylobacter* and enterohaemorrhagic *escherichia coli* (EHEC) associated gastroenteritis in turkish children. *Journal of Diarrhoeal Disseases Research*, 1991, 9: 315- 317.

146. Halepliler S, Babür C. Gastroenteritli çocuk ve erişkin yaş gruplarında *escherichia coli O157: H7* serotipi (EHEC) araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg*isi, 1993, 50: 9- 5.

147. Ekşi F, Karslıgil T, Bayram A. Çocukluk yaş grubu ishallerinde *Escherichia coli* O157: H7'nin araştırılması. *Van Tıp Dergisi*, 2007, 14: 15- 18.

148. Taş E, Ardıç N. Akut gastroenteritli olgularda termofilik campylobacter, *escherichia coli O157: H7* ve rotavirus sıklığı. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Dergisi*, 2004, 17: 186- 190.

149. Kaleli I, Şengül M, Özen N, Akşit F. Gastro- enteritli olgularda *escherichia coli O157*'nin araştırılması. *Enfeksiyon Dergisi*, 1999, 13: 235- 238.

150. Aslantürk A, Zarakolu P, Güvener E. Çocuk yaş grubu akut enterokolit olgularında etken olarak *escherichia coli O157: H7* serotipinin araştırılması. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Dergisi*, 1997, 10: 122- 124.

151. Aydoğan S, Sünbül M, Leblebicioğlu H, Eroğlu C, Esen Ş. Akut ishalli hastalarda *escherichia coli O157* ve aeromonas türlerinin sıklığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2001, 35: 525- 530.

152. Aksungur P. Yaman A. Ç.Ü. balcalı hastanesinde gaita örneklerinde *escherichia coli O157: H7* izolasyonu. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1995, 1: 17- 21.

153. Teunis P, Takumi K, Shinagawa K. Dose response for ınfection by *escherichia coli O157: H7* from outbreak data. *Risk Analysis*, 2004, 24: 401- 407.

154. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli O157: H7* and other shiga toxin producing *e. coli*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Disease*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998: 721- 726.

155. Mead PS, Finelli L, Lambert- Fair MA, Champ D, Townes J, Hutwagner L, Barett T, Spitalny K, Mintz E. Risk factors for sporadic infection with *escherichia coli O157: H7. Archives of Internal Medicine*, 1997, 157: 204- 208.

156. Breuer T, Benkel DH, Shapiro RL, Hall WN, Winnett MM, Linn MJ, Neimann J, Barrett TJ, Dietrich S, Downes FP, Toney DM, Pearson JL, Rolka H, Slutsker L, Griffin PM. A multistate outbreak of *escherichia coli O157: H7* infections linked to alfalfa sprouts grown from contaminated seeds. *Emerging Infectious Disease*, 2001, 7: 977- 982.

157. Ackers ML, Mahon BE, Leahy E, Goode B, Damrow T, Hayes PS, Bibb WF, Rice DH, Barrett TJ, Hutwagner L, Griffin PM, Slutsker L. An outbreak of escherichia coli O157: H7 infections associated with leaf lettuce consumption. *The Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177: 1588- 1593.

158. Willshaw GA, Cheasty T, Smith HR, O'Brien SJ, Adak GK. Verocytotoxin-producing *escherichia coli* (VTEC) O157 and other VTEC from human infections in england and wales. *Journal of Medical Microbiology*, 2001, 50: 135- 142.

159. Normanno G, Parisi A, Dambrosio A, Quaglia NC, Montagna D, Chiocco D, Celano GV. Typing of *escherichia coli O157* strains isolated from fresh sausage. *Food* Microbiology, 2004, 21: 79- 82.

160. Morgan D, Newman CP, Hutchinson DN, Walker AM, Rowe B, Majid F. Verotoxin producing e. coli O157 infectious associated with the consumption of yoghurt. *Epidemiology and Infection*, 1993, 111: 181- 187.

161. Öksüz Ö, Arici M, Kurultay S, Gümüş T. Incidence of *escherichia coli O157* in raw milk and white pickled cheese manufactured from raw milk in turkey. *Food Control*, 2004, 15: 453- 456.

162. Alişarlı M, Akman HN. Perakende satılan kıymaların *escherichia coli O157* yönünden incelenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2004, 15: 65- 69.

163. Sarimehmetoglu B, Aksoy MH, Ayaz ND, Ayaz Y, Kuplulu O, Kaplan YZ. Detection of *escherichia coli O157: H7* in ground beef using immunomagnetic separation and multiplex PCR. *Food Control*, 2009, 20: 357- 361.

164. Gümüşsoy GF, Gönülalan Z. Kayseri ilinde köy pazarlarında satılan taze peynirlerde enterohemorajik *escherichia coli O157:H7* suşunun araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2005, 14: 13- 19.

165. Gönül ŞA. Çiğ süt ve peynir örneklerinde enterohemorajik *e.coli'* ye rastlanma sıklığı. *Kültür Kolleksiyonları, Endüstriyel Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji Dergisi*, 1997, 20: 69- 73.

166. Akkaya L, Alişarlı M, Kara R, Telli R. Afyonkarahisar'da tüketime sunulan çiğ süt ve peynirlerde *e. coli O157: H7* varlığının belirlenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,* 2007, 18: 1- 5.

167. Ertas N, Gönülalan Z. Kayseri ilinde satışa sunulan çiğ köftelerde enterohemorajik *escherichia coli O157: H7* varlığı üzerine araştırmalar. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,* 2010, 7: 1- 6.

168. Altun B, Beşler T, Ünal S. Ankara piyasasında satılan işlem görmüş (uht ve pastörize) ve görmemiş (sokak) sütlerin makro- besin değeri ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2002, 11: 51- 55.

169. Arslan S, Özdemir F. Investigation of escherichia coli O157 in turkish homemade white cheese. *IUFS Journal of Biology*, 2013, 72: 45- 51.

170. Öksüztepe G, Patır B, Çalıcıoğlu M, İlhak Oİ, Dikici A. Elazığda satılan kremalı pastalarda e. coli O157: H7'nin varlığı. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2010, 16: 307- 311.

171. Olsen SJ, Miller G, Breuer T, Kennedy M, Higgins C, Walford J, McKee G, Fox K, Bibb W, Mead P. A waterborne outbreak of *escherichia coli O157: H7* infections and hemolytic uremic syndrome: implications for rural water systems. *Emerging Infectious Disease*, 2002, 8: 370- 375.

172. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin- producing *escherichia coli* infection in the hemolytic- uremic syndrome in pediatric patients, 1997- 2000, in germany and austria: a prospective study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186: 493- 500.

173. T. C. Sağlık Bakanlığı. http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-4007/bulasici-hastaliklarin-ihbari-ve-bildirim-sistemi.html. 28 Aralık 2013.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Fatma Nesime GELEN
Doğum tarihi	13.07.1987
Doğum yeri	Üsküdar
Medeni hali	Bekar
Uyruğu	T.C.
Adres	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel	0442 236 08 39
Faks	
E-mail	
Eğitim	
Lise	Yenilevent Lisesi (2004)
Lisans	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi (2006-2010)
Yüksek lisans	
Doktora	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derecede (YDS 61.25, Nisan 2013)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

"2011. 4.1/ 4 "SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 06.10.2011

1/4- Enstitümüz Tıp Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Fatma Nesime GELEN' in " **Diyareli Olgulardan Elde Edilen Dışkı Örneklerinde E.Coli O157:H7 Araştırılması** " tez konusu görüşüldü;

İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof.Dr.Türkan PASİNLİOĞLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. İsmail CEYLAN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	**Katılmadı**
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	**Katılmadı**
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	**Katılmadı**
Prof. Dr. H. İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Hakan USLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç.Dr. Abdulkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Raportör	