

**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VİRAL GASTROENTERİTLERİN
BAĞIRSAKTAKİ PROBİYOTİK BAKTERİLER
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Elmas Ceren KESEPARA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI**

**ŞUBAT 2018
ÇORUM**

Elmas Ceren KESEPARA tarafından hazırlanan “Viral Gastroenteritlerin Bağırsaktaki Probiyotik Bakteriler Üzerindeki Etkileri” adlı tez çalışması 06/02/2018 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Aydın ÖZLÜK

Yrd. Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI

Doç. Dr. Gülçin AKÇA



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun 22/03/2018 tarih ve 2018/06 sayılı kararı ile Elmas Ceren KESEPARA’ nın Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü ✓

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.


Elmas Ceren KESEPARA

VİRAL GASTROENTERİTLERİN BAĞIRSAKTAKİ PROBİYOTİK BAKTERİLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Elmas Ceren KESEPARA

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2018

ÖZET

Viral akut gastroenterit dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite oranıyla önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Herhangi bir antiviral tedavisi olmayan gastroenteritin son yıllarda tedavisi için sağlığa birçok yararı olan probiyotiklerin kullanımı araştırılmaktadır. Bu çalışmada gastroenterit tanısı konmuş 5 yaş altı pediatrik gayta örneklerinden 7 adet *Lactobacillus* spp. suşu izole edilmiştir. API 50 CH testi ile suşların identifikasyonları yapılmış, probiyotik özelliklerini incelemek amacıyla EPS üretim kapasitesi, asit direnci, safra toleransı, antibiyotik duyarlılığı ve *E. coli* (ATCC 25922) üzerindeki antimikrobiyal etkisi belirlenmiştir. İdentifikasyon sonucu *Lactobacillus plantarum* çıkan suşların hepsi pH:2 ve pH:3 ortamlarda yüksek inhibisyona (pH:2 için %95,2-99,2, pH:3 için %98,3-99,2) rağmen hayatta kalabilmiştir. Suşlar aynı zamanda değişen oranlarda %0,15 (%81,4-92,5), %0,2 (%80,9-87,3) ve %0,3 (%73,2-89,2) safralı ortamlarda canlılığını korumuştur. 182a suşu dışında bütün suşlarda EPS üretimi (4,13-50,33 mg/ml) gözlemlenmiştir. Suşların *E. coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesi saptanamamıştır. Tüm suşlar vankomisin antibiyotiğine karşı direnç gösterirken eritromisine karşı yüksek duyarlılık göstermiştir. Bu ölçümler dahilinde izole edilen bazı *L. plantarum* sp. suşlar ileride yapılması planlanan probiyotik destek tedavisi çalışmalarında ve yeni probiyotik ürünlerin üretimi araştırmalarında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Gastroenterit, Rotavirüs, Adenovirüs, *Lactobacillus* spp., Probiyotik

EFFECTS OF VIRAL GASTROENTERITIS ON PROBIOTIC BACTERIES IN INTESTINE

Elmas Ceren KESEPARA

HITIT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

February 2018

ABSTRACT


Viral acute gastroenteritis is an important health problem worldwide with high morbidity and mortality rates. There is not a antiviral therapy for gastroenteritis and recent years for treatment of gastroenteritis use of probiotics that have many health benefit features has been investigated. In this study, 7 strains of *Lactobacillus* spp. were isolated from under 5 years of age pediatric gaitas. Strains were identified by API 50 CH test and EPS production capacities, resistances to acid, tolerances to bile, antibiotic susceptibilities and antimicrobial activities against *E. coli* (ATCC 25922) were determined in the order to investigate their probiotic features. Strains were identified as *Lactobacillus plantarum* and despite the high rate of inhibition (%95,2-99,2 and %98,3-99,2), all of the strains survived at pH:2 and pH:3 media. Also all strains maintained their viability in %0,15 (%81,4-92,5), %0,2 (%80,9-87,3) and %0,3 (%73,2-89,2) bile-concentrated media. EPS production (4,13-50,33 mg/ml) was observed in all strains except 182a. Antimicrobial activity of strains against *E. coli* could not be detected. All strains showed high sensitivity to erythromycin while indicating resistance to vancomycin. Within these measurements, some *L. plantarum* sp. can be used in further probiotic treatment-supporting studies and in the investigation of the production of new probiotic products.

Keywords: Acute Gastroenteritis, Rotavirus, Adenovirus, *Lactobacillus* spp., Probiotic

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bana yol gösteren, tecrübe, bilgi ve hoşgörüyü esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca yüksek lisans öğrenimim boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen bilgilerinden yararlandığım Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI'ya ve çalışmalarım boyunca yardım aldığım tüm Fen Edebiyat Fakültesi çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Hayat boyu arkamda duran, benim için hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan, en değerli rehberlerim ve destekçilerim olan babam Fahri KESEPARA ve annem Güner KESEPARA'ya, çok değerli kardeşlerim Fatmanur KESEPARA ve Ahmet Kutalmış KESEPARA'ya, hep yanımda duran çok sevgili Erdem İKİZ'e ve ailesine, bütün dostlarıma hayatıma anlam kattıkları ve her başarımın sırrı oldukları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



Bu tez çalışmasına, FEF10004.17.004 numaralı proje kapsamında vermiş oldukları destekten dolayı, Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ	1
2.KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1.Gastroenterit	3
2.2.1. Akut gastroenterit	6
2.2. Viral Etkenlerin Bağırsak Florası Üzerine Etkileri	27
2.3. Probiyotikler	27
2.3.1. Probiyotiklerde aranan özellikler	28
2.3.2. Probiyotiklerin etki mekanizması.....	28
2.3.3. <i>Lactobacillus</i> spp. cinsi bakteriler	31
3.MATERYAL VE YÖNTEM	39
3.1. Materyal	39
3.1.1. Araştırmanın yeri.....	39
3.1.2. Örneklerin temini.....	39
3.1.3. Araştırmada kullanılan besiyerlerinin hazırlanışı.....	39
3.2. Metot	39
3.2.1. <i>Lactobacillus</i> spp. izolasyonu ve muhafazası	39
3.2.2. <i>Lactobacillus</i> spp. identifikasyonu	40
3.2.3. Probiyotik özellik tayini	43

3.2.4. İstatistiksel analiz	45
4.ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	46
4.1.Gayta Örneklerinden <i>Lactobacillus</i> spp. İzolasyonu	46
4.2. İzole Edilen Suşların Işık Mikroskobu ve Koloni Görüntüleri	46
4.3. İzole Edilen Suşların API 50 CH İdentifikasyon Sonuçları	49
4.4. İzole Edilen Suşların Probiyotik Özellikleri	55
4.4.1. İzole edilen suşların EPS üretim miktarlarının ölçümü.....	55
4.4.2. İzole edilen suşların asitliğe dirençlerinin ölçümü	56
4.4.3. İzole edilen suşların safra tuzlarına dirençlerinin ölçümü.....	57
4.4.4. İzole edilen suşların antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi	58
4.4.5. Antimikrobiyal aktivite ölçüm sonuçları.....	60
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	71
ÖZGEÇMİŞ	96

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Bağırsak enfeksiyonlarının üç tipinin karşılaştırılması	5
Çizelge 1.2. Probiyotiklerin etki mekanizmaları	29
Çizelge 1.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar	30
Çizelge 1.4. Ticari olarak kullanılan <i>Lactobacillus</i> suşları	38
Çizelge 3.1. API® 50 CH test içeriği	41
Çizelge 4.1. İzole edilen saf suşların kodları	46
Çizelge 4.2. API test sonuçları	49
Çizelge 4.3. API sonuçları	55
Çizelge 4.4. Suşların EPS Üretim miktarları	56
Çizelge 4.5. <i>Lactobacillus</i> spp. suşlarının farklı asidik ortamlardaki canlılık ölçümleri	56
Çizelge 4.6. <i>Lactobacillus</i> spp. suşlarının farklı konsantrasyonlarda safralı besiyerinde canlılık ölçümleri	57
Çizelge 4.7. <i>Lactobacillus</i> spp. suşlarının gösterdiği inhibisyon zonları(mm)	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Rotavirüs şematik görüntüsü.....	13
Şekil 1.2. Adenovirüs Yapısı.....	22
Şekil 4.1. Glikoz Standartları Eğrisi.....	55



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 1.1. Rotavirüs elektron mikroskobu görüntüsü.....	12
Resim 1.2. Adenovirüs elektron mikroskobu görüntüsü.....	21
Resim 1.3. Laktobasillerin elektron mikroskobu görüntüsü.....	31
Resim 4.1. HL-66a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)	46
Resim 4.2. HL-87a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ).....	47
Resim 4.3. HL-87b suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ).....	47
Resim 4.4. HL-182a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ).....	47
Resim 4.5. HL-182b suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ).....	48
Resim 4.6. HL-183a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ).....	48
Resim 4.7. HL-209a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ).....	48
Resim 4.8. HL-66a suşunun 0., 24., ve 48.saatlerdeki renk değişimleri.....	51
Resim 4.9. HL-87a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri.....	52
Resim 4.10. HL-87b suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri.....	52
Resim 4.11. HL-182a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri	53
Resim 4.12. HL-182b suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri	53
Resim 4.13. HL-183a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri	54
Resim 4.14. HL-209a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri	54
Resim 4.15. Antimikrobiyal aktivite tayini.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR**Simgeler**

L	Litre
µl	mikrolitre
C°	santigrat derece
mg	miligram
g	gram
rpm	dakikadaki devir sayısı
nm	nanometre
mm	milimetre
spp	alt türler
sa	saat
dk	dakika
pH	hidrojen konsatrasyonunun eksi logaritması
cfu	colony formit unite

Kisaltmalar

MRS	Man Rosa
MHA	Müller-Hinton Agar

Kısaltmalar

LAB	Laktik Asit Bakterileri
AGE	Akut Gastroenterit
RV	Rotavirüs
AdV	Adenovirüs
NoV	Norovirüs
SaV	Sapovirüs
AstV	Astrovirüs
VP	Virion Proteini
NSP	Yapısal Olmayan Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
RNA	Ribonükleik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
RT-PCR	Revers Transkriptase- Polimerase Chain Reaction
PAGE	Polyacrilamide Gel Electrophoresis
EPS	Eksopolisakkarit
ETEC	<i>Enterotoksik E.coli</i>
EPEC	<i>Enteropatojenik E.coli</i>
EHEC	<i>Enterohemorajik E. coli</i>
EAEC	<i>Enteroadesiv E. coli</i>

Kısaltmalar

EIEC	<i>Enteroinvaziv E. coli</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
MİK	Minimum İnhibitor Konsantrasyon



1.GİRİŞ

Gastroenteritler dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, başta beş yaş altı çocuklar olmak üzere her yaş grubunu etkileyebilen, yüksek ölüm oranlarının yanı sıra sosyoekonomik kayıplara da neden olan önemli bir sağlık problemidir (Anderson, 2010; Işıldak Pamuk, 2010). Akut, dizanterik ya da kronik olarak sınıflandırılabilirler. Önemli salgınlara sebep olan akut gastroenteritler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptirler. Viral, paraziter veya bakteriyel etkenlerle ortaya çıkabilen akut gastroenteritlerin en yaygın etiyolojik etkeni viral ajanlardır. Viral gastroenterit diyaresine bağlı olarak dünya genelinde neredeyse her yıl milyonlarca diyare atağı ve poliklinik başvurusu olmaktadır. Üstelik 2 milyondan fazla çocuk hastaneye yatırılmaktadır (Anderson, 2010). Akut gastroenterite sebep olan viral ajanlar rotavirüs, norovirüs, adenovirüs, bocavirüs, sapovirüs ve astrovirüs olarak sıralanabilir. Dünya üzerinde prevalansı en yüksek olan viral gastroenterit rotavirüs gastroenteritidir (Erdoğan, 2011). Fekal-oral yol ile bulaşan virüs partikülleri gastrointestinal sistemi aşarak bağırsak epitellerine tutunur ve epitel hücrelerde enflamasyona neden olurlar. Villus atrofisi ve mukozal hasara neden olan enflamasyon sonucu besin ve sıvıların emilimi bozulur ve biriken maddeler şiddetli ishal ile dışarı atılır. İshalin yanı sıra ateş, kusma, bulantı ve karın ağrısı ile seyreden akut gastroenterit 1-2 hafta sürmektedir ve önemli ölçüde sıvı kaybına neden olmaktadır (Wilhelmi ve ark., 2003; Dashti ve ark., 2016). Hastalıktan korunmak için özellikle çocuk ünitelerinde olmak üzere okullarda, yaşlı bakım merkezlerinde, toplumsal alanlarda ve evde hijyene dikkat etmek, besinleri yıkamadan yememek, dengeli beslenmek ve aşılar önerilmektedir. Rotavirüse karşı üretilmiş ve Amerika da etkin bir şekilde kullanılan Rotarix ve Rotateq dışında diğer viral etkenlere karşı üretilmiş aşılar mevcut değildir (Donà ve ark., 2015).

Kendini sınırlandıran bir hastalık olan viral gastroenteritte etkili bir antiviral ilaç tedavisi uygulanmamaktadır. Esas tedavi kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin geri kazanılmasını sağlamak üzerinedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bağırsak flora dengesini yeniden sağlamak için kanser önleyici, immün sistemi düzenleyici, laktoz sindirimine yardımcı, bağırsak florasını düzenleyici, kalp hastalıklarını önleyici ve serum koletrrol seviyesini düşürücü pek çok sağlığa yararlı etkisi olan

probiyotiklerin diyeteye ek alınması üzerinedir (Anderson, 2010; De Angelis, 2016; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). Aslında probiyotik ve prebiyotik beslenmesinin ana kaynağı olan anne sütü ile beslenen bebeklerin daha sık olarak emzirilmesi, anne sütü almayan bebeklerin ise normalde aldıkları süt veya mamalarla, öğün sayısı artırılarak beslenmelerine devam edilmesi bağırsak dengesinin sağlanması için önerilmektedir. *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus rhamnosus* (GG kökenli) türlerini içeren çeşitli probiyotiklerin gastroenterit diyarelerinde yararlı olduğu belirtilmektedir (Grandy ve ark., 2010; Tanrıöver ve ark., 2012; Vandenplas, 2016). Ancak bu konu ile ilgili yeterince çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda gastroenterit varlığında bazı probiyotik mikroorganizmaların identifikasyonu yapılarak probiyotik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla, çalışmamız kapsamında akut gastroenterit tanısı konmuş 0-5 yaş arası çocukların gayta örneklerinden probiyotik bakteri izolasyonu yapılmış, izole edilen bakterilerin identifikasyonu için API testi uygulanmış ve izole edilen bakterilerin probiyotiklik özelliklerinin belirlenmesi için EPS üretimi, asitliğe ve safra tuzuna direnç, antibiyotik duyarlılıkları ve bağırsak patojeni olan *Escherichia coli* üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmiştir.

2.KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1.Gastroenterit

Gastroenterit dünya çapında yaygın olarak görülen yüksek mortalite oranına sahip önemli bir sağlık problemidir. Özellikle 0-5 yaş arası çocuklar ve immün baskın bireylerde şiddetli olmak üzere her yaş grubunda gözlemlenebilir. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre anne sütü ile beslenen bebeklerde diyare gün içerisinde üç veya daha fazla sayıda, sulu dışkılama olarak; diğer vakalarda da gün içinde normalden fazla sayıda ve şekli değişmiş dışkılama olarak ifade edilmektedir (Tanışman İşim, 2016).

Diyare 0-5 yaş arası çocuklarda dünya çapında yılda 2,5 milyar vakada görülmektedir. 0-5 yaş arası çocuklarda dünya çapında 9 milyon ölümün yaklaşık 1,5 milyonunun sebebinin gastroenterit olduğu görülmüştür. Bu nedenle diyare 5 yaş altı çocuklarda HIV/AIDS, malarya ve kızamıktan daha çok ölüme sebep olmaktadır (King ve ark., 2003; www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html; http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf; Anderson, 2010).

Klinikte diyare ve gastroenterit sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ancak diyarenin yiyecekler, ilaçlar, inflamasyon koşulları, hormonal dengesizlikler ve diğer sistemik hastalıklar gibi enfeksiyöz olmayan etkenlerle de bağlı oluşabileceği unutulmamalıdır (Anderson, 2010).

En yaygın gastroenterit etkeni olan viral gastroenteritler gösterdikleri yüksek morbidite oranı ile özellikle yaşlılar, çocuklar ve immün yetersiz kişiler gibi savunmasız bireyler için tehdit oluşturmaktadır ve gelişmiş ülkelerde %21-40 oranında diyare vakasına sebep olmaktadır (Elliot, 2007; Shokrollahi ve ark., 2014).

Viral gastroenteritler sadece bir sağlık riski oluşturmanın ötesinde aynı zamanda çeşitli harcamalar ile ekonomik ve finansal yüke de sebep olmaktadır. Orta doğuda ve Kuzey Afrika ülkelerinde hastanede kalma harcamaları her yıl 1,8 milyon US \$ civarında iken ABD'de her yıl yapılan masraflar yaklaşık 1 milyar US \$'na ulaşmıştır (Curns ve ark., 2010; İto ve ark., 2011; Shokrollahi ve ark., 2014).

Çocuklar gastroenterite sıklıkla oral ya da fekal bulaşma ile yakalanırlar. Bu durum çocuklar arasındaki yakın temas ve düşük hijyen ile artmaktadır (Cook ve ark., 1990; Shokrollahi ve ark., 2014). Her yıl yaklaşık 1,5 milyon gastroenteritli çocuğun diyare sebebi ile ölmesi bu enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde beş yaş altı çocuklar için zatürreden sonra 2. yaygın ölüm sebebi yapmaktadır (Weinstein, 2006; Shokrollahi ve ark., 2014).

Fekal ve oral bulaşma dışında çevresel yayılma yolları da bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak çalışma yüzeyleri, tuşlar, kapı kolları, TV ve oyun konsolları, ışık düğmeleri, zeminler, medikal ekipmanlar örnek verilebilir (Green ve ark., 1998; Cheesbrough ve ark., 2000; Gallimore ve ark., 2006).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) klinikte ishali üçe ayırmaktadır (Bishop ve Ulshen, 1988; Tanışman İşim, 2016).

-Akut gastroenterit; Günde üç veya daha fazla sayıda ve yumuşak kıvamda dışkılamadır. Genelde ishal 7 günde iyileşmekte ve 14 günü aşmamaktadır. Kusma ve ateş gözlemlenen ve 2 haftadan kısa sürede görülen ishaller genellikle akut gastroenterit olarak tanımlanır. Akut gastroenterite sebep olan ajanlar; *E. coli*, *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Vibro cholerae*, *Cryptosporidium*, Rotavirüs, Adenovirüs, Norovirüs, Bocavirüs ve Astrovirüs gibi bakteriyel, paraziter ve viral mikroorganizmalar olabilir (Uysal ve ark., 1997; Tanışman İşim, 2016). Akut ishaller gaytanın önce şekilli ve yumuşak, daha sonra bol sulu çıktığı sulu ishaller; kırmızı renkli bozulmamış kanlı ve mukuslu dizanterik ishaller; sümüksü sarı-yeşil renkte mukoid ishaller ve sulu bazen hemorajik olabilen antibiyotiğe bağlı ishaller olarak dört grupta sınıflandırılabilirler.

-Dizanterik gastroenterit; Kanlı dışkılamadır. Bağırsakta bakteriyel invazyon ve mukoza harabiyeti görülür. *Shigella* spp., *C. jejuni*, *E. coli*, *Salmonella* spp. ve *Entamoeba histolytica* dizanteriye sebep olabilir (Uysal ve ark., 1997; Bishop ve Ulshen, 1988; Tanışman İşim, 2016).

-Kronik gastroenterit; Akut gastroenterite benzer başlayan ve persistan ishal de denen kronik gastroenterit 14 günden uzun sürer. Kronik ishale etken olan ajanlar; *E. coli*, *Cryptosporidium* spp., *Shigella* spp., *Aeromonas* spp., *Giardia* türleri ve

Salmonella spp.'dir (Roy ve ark., 1995; Uysal ve ark., 1997; Tanışman İşim, 2016). Kronik ishal sebepleri olarak; malabsorbsiyon sendromları, giardiasis, primer immün defektler, ailesel villus atrofi, akrodermatitis enteropatik, abetalipoproteinemi, AIDS enteropatisi, sekonder tümör, kısa bağırsak sendromu, otoimmün enteropati şeklinde sıralanabilir (Guerrant ve ark., 2005; Tanışman İşim, 2016). Kronik ishal sulu, yağlı (malabsorbsiyon) ve bulaşıcı olarak üçe ayrılabilir. Sulu ishallerde genelde hastalarda şişkinlik ve gaz semptomlarına da sahiptir, laktoz intoleransı durumunda bağırsakta su salınımı artar. Yağlı ishallerin yaygın sebepleri pankreatit ve çölyak hastalığıdır. Pankreatitte pankreastan gelen enzim salınımı bozulur, bu da malabsorbsiyona sebebiyet verir. Enfeksiyöz ishallerde ise patojenlere bağlı bağırsak epitel yüzeyinin hasar görmesiyle su ve elektrolit emilimi bozulur, ishal oluşur (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448082/>). Oluşum mekanizmalarına göre ishallerin ayrımı Çizelge 1.1.'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Bağırsak enfeksiyonlarının üç tipinin karşılaştırılması (Guerrant ve ark., 2005; Tanışman İşim, 2016)

	Mekanizma	Yerleşim	Hastalık	Gayta analizi	Etkenler
1.tip	Noninflamatuvar (entertoksinlerle veya adherens/yüzeysel invazyon)	Proksimal ince bağırsak	Sulu diyare	Fekal lökosit yok, laktoferrin yok veya az yüksek	<i>V. cholerae</i> , <i>E.coli</i> (ETEC, EPEC, EAEC), <i>C. perfringens</i> , <i>B. cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>G. lamblia</i> , Rotavirüs, Norovirüs Adenovirüs, Bocavirüs, Astrovirüs
2.tip	İnflamatuvar (invazyon, sitoksinlerle)	Kolon	Dizanteri form (müküslü)	Fekal polimorfonükleer lökositler, laktoferrin yüksek	<i>Shigella</i> spp., <i>E. coli</i> (EIEC, EHEC), <i>S. enteritidis</i> , <i>V.parahaemolyticus</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>E. histolytica</i>
3.tip	İnvaziv	Distal ince bağırsak	Tifoid (kanlı)	Fekal mononükleer lökositler, laktoferrin yok	<i>S. typhi</i> , <i>Y. enteocolitica</i> , <i>C. fetus</i>

2.1.1..Akut gastroenterit

Akut gastroenterit (AGE) hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülen infeksiyöz bir sağlık problemidir. AGE dünya çapında, başta beş yaş altı çocuklar olmak üzere yılda yaklaşık 3 milyon ölümün sebebi olmaktadır (Mead ve ark., 1999; Mendez ve ark., 2007; Tolentino-Ruiz ve ark., 2012). Diyare sebepleri çok çeşitli virüs, bakteri ve parazitlerdir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar AGE vakalarının yarısının bakteri ya da parazit kaynaklı olduğunu savunurken diğer bazı çalışmalar ise %80'inin virüslere bağlı olduğunu savunmaktadır (Mead ve ark., 1999; Buesa ve ark., 2002; Moyo ve ark., 2007; Tolentino-Ruiz ve ark., 2012). Beş yaş altı çocukların dışkı örneklerinden izole edilen önemli bakteriyel ve protozoan organizmalar; diyarejenik *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* ve *Cryptosporidium* spp.'dir. Çocuk gastroenteritlerinde en yaygın saptanan dört ana viral aile ise; Reoviridae ailesinden rotavirüsler (RVler), Caliciviridae ailesinden norovirüsler (NoVler) ve sapovirüsler (SaVler), Astroviridae ailesinden insan astrovirüsleri (AstVler) ve adenovirüslerin (AdV) F subgenusudur (Gonzalez ve ark., 2011; Tam ve ark., 2012; Mladenova ve ark., 2015). Akut viral gastroenteritler hastaneye yatış gerektirir ancak tedavi genelde semptomatiktir. Kaybedilen sıvının yerine konması ve bağırsak florasının yeniden dengelenmesi ile septomların hafifletilmesi amaçlanır. Bu enfeksiyonlar için en iyi bilinen şu an için özel bir antiviral tedavinin mevcut olmadığıdır. Az sayıdaki raporlarda norovirüse karşı antiviral ajanların sentezlendiği öne sürülmektedir (Manning ve ark., 2006; Lee ve ark., 2007; Shokrollahi ve ark., 2014).

2.1.1.1. Bakteriyel gastroenterit ajanları

İnsanlarda gastroenterit etkeni olan bakteriler başlıca; *Shigella* spp., *Salmonella* spp., patojen *E. coli* suşları, *Campylobacter* spp., *Y. enterocolitica*, *V. cholera*, *Aeromonas* spp. ve *C. difficile* olarak sıralanabilir (Tanışman İşim, 2016).

Shigella türleri

Gram (-) , fakültatif anaerop, sporsuz, kapsülsüz, laktoz negatif, çomak şeklinde hareketsiz mikroorganizmalar olan shigellaların klinik olarak hastalık oluşturulabilen

S. dysenteriae, *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. boydii* olmak üzere 4 türü vardır (Bulut, 2014; Tanışman İşim, 2016). Ağız yolu ile alınan Shigellalar mide asidine diğer enterik patojenlere göre daha dayanıklı olduklarından bir kısmı bu engeli ve incebarsakları aşır kolona ulaşır ve mukoza yüzeyine yapışarak kolon epitelinde çoğalıp yayılırlar. Lamina propriada inflamasyon, epitel hücrelerde harabiyet ve dökülme ile az ama sık dışkılama, tenezm, dışkıda kan ve mukus bulunmasıyla sonuçlanan klinik seyir gösterir (Gomez ve ark., 1996; Bulut, 2014).

Escherichia coli

Gram negatif, tek ya da çiftler halinde bulunan basil şeklinde olan ve fekal oral yolla bulaşan bu bakteriler hastalık oluşturma mekanizmalarına göre *Enterotoksijenik E. coli* (ETEC), *Enteropatojenik E. coli* (EPEC), *Enteroadeziv, E. coli* (EAEC), *Enterohemorajik E. coli* (EHEC) ve *Enteroinvaziv E. coli* (EIEC) olmak üzere beş gruba ayrılırlar.

Ani gelişen sulu ishal, karın ağrısı ile karakterize olan ETEC ishalinin süresi nadiren de olsa 48 saati aşabilir (Bulut, 2014). EHEC'ler kanlı ishal ve hemolitik üremik sendroma sebep olurken EPEC'ler tüm dünyada nosokomiyal küçük çocuk ve yeni doğan ishal salgınlarının sebebidir. EIEC'ler kolon mukozası invazyonu, kramp, ateş, halsizlik, toksemi, sulu gayta ve %10 oranında dizanteri ile karakterize edilirken EAEC'ler küçük çocuklarda endemik ve epidemik salgınlara sebebiyet verir ve yetişkinlerde seyahat ishali ile persistan ishale sebep olurlar (Donnenberg, 2005; Forbes ve ark., 2007).

Aeromonas türleri

Diyare etkeni olarak gösterilmelerinin yanı sıra sağlıklı insanların gaytalarında da saptanan bu türlerin klinik tabloları çocuklarda ve immün yetersiz hastalarda ağır seyrebilmektedir. Sulu ishal, bazen ateş, kusma karın ağrısı ile seyreden gastroenterit genelde kendiliğinden iyileşmektedir. *Aeromonas* türleri genellikle karbesilin, penisilin, ampsilin ve tikarsilin antibiyotiklerine karşı direnç gösterirken piperasilin, aminoglikozid, azlosilin, tetrasiklin, kloramfenikol, kinolonlar, trimetopim-süfametoksazol ile ikinci ve üçüncü kuşak sefolosporinlere karşı duyarlılık göstermektedir (Yazıcı, 2008).

Campylobacter türleri

Gram negatif, sarmal veya S şeklinde kıvrık mikroorganizmalardır (Tanışman İşim, 2016). Kaynağı hayvanlar olan bu bakteriler safralı ortamları sever. Jejenum, ileum ve kolonda invazif, eksüdatif enterokolit yapar (Bulut, 2014). Bakteri vücuda alındıktan 1-5 gün içerisinde karın ağrısını takiben diyare başlar. Dışkı az ya da bol, sulu, kanlı veya mukuslu olabilir. Belirtiler 1-7 gün sürebilir ve ateş 39-40 °C'ye çıkabilir (Yazıcı, 2008). *Campylobacter jejuni* ve *C. coli* suşları genelde sefolosporinler, penisilinler, rifampisinler, trimetoprim-sülfametoksazol ve vankomisine dirençli florokinolon, aminoglikozid, eritromisin, tetrasiklin ve klindamisine duyarlıdır (Yazıcı, 2008). Gastroenterit tedavisi için ilk seçenek eritromisin antibiyotığıdır (Bulut, 2014).

Yersinia türleri

Gram negatif, fakültatif anaerop, laktoz negatif, sporsuz ve basil şeklinde bakterilerdir (Tanışman İşim, 2016). İyi pişmemiş etlerle oral yolla bulaşan bu bakterilere kuzey Avrupa ülkelerinde sık rastlanır. 4-7 günlük inkübasyon sonrası yaklaşık 2 hafta süren ishale neden olurlar (Bulut, 2014). Hastalık yapabilmesi için 10^{10} ve daha fazla bakterinin oral olarak alınması gerekmektedir. Hastalık etkeni alındıktan 2-11 gün sonra ileumun sonunda lenfoid dokuda çoğalır ve lenf bezlerinde büyüme, ileum mukozasında inflamasyona sebep olur. Yaş, cinsiyet, bakterinin virülansı ve direncine göre değişebilen hastalık seyri kendini sınırlandıran gastroenteritten ölümcül seyreden sistemik enfeksiyonlara kadar gidebilir. Ateş, karın ağrısı, kusma, dışkıda kan, lökosit veya mukus görülebilmektedir. Hastalık genelde kendini sınırladığından antibiyotik kullanımı tartışma konusudur ancak in vitro çalışmalarda trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozid, kloramfenikol, piperasilin, tetrasiklin, siprofloksasilin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı görülmüştür (Yazıcı, 2008).

Vibrio colera

Gram negatif, flajellalı aracılığıyla hareketli, aerop basiller alkali pH:7,4-9,6 ortamlarda kolayca üreyebilirler ve aside oldukça duyarlıdırlar (Benenson, 1991). Musinaz salgısı aracılığıyla mukoza engelini aşarak enterositlere tutunur ve 2-3

günlük inkübasyon sonrası şiddetli ishale sebep olurlar. Kültür antibiyogram sonucuna göre antibiyotik başlanmalıdır ve oral rehidratasyon tedavisi tanıdan önce uygulanmalıdır. Antibiyotik ile hastalık süresi kısalır. Antibiyograma göre basilin, TMP-SMX, eritromisin, 8 yaşından büyüklerde tetrasiklin veya doksisisiklin, dirençli vakalarda ise siprofloksasin kullanılabilir (Bulut, 2014).

Salmonella türleri

Gram negatif, fakültatif anaerop, kapsülsüz, sporsuz, hareketli ve çomak şeklinde mikroorganizmalardır. Barsak mukoza hücrelerine yapışarak lümeninde çoğalır. En çok yaşamın ilk bir yılı içinde görülür. 6-72 saatlik inkübasyon sonrası bulantı, kusma, kramp benzeri karın ağrısı, ateş ve ishal görülebilir. Gaytada genellikle kan bulunmaz. Bağışıklık sistemi yeterli çocuklar 2-7 gün içinde kendiliğinden iyileşirken immün yetmezlikte, yeni doğan ve 3 ayın altındaki bebeklerde, malignitelerde, kollajen doku hastalığı veya inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda, immün süpresif tedavi ve steroid alanlarda, malnütrisyonunda, aklorhidri ve antiasit kullanımlarında, orak hücreli anemide, Salmonella infeksiyonlarından sonra bakteriyemi riskinin arttığı gözlemlenmiştir. Tedavi için ampisilin veya TMP-SMX kullanılır, ama bu antibiyotiklere direnç yüksek olduğundan üçüncü jenerasyon sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson), 18 yaşın üstündeki hastalarda ise siprofloksasin, ofloksasin tedavide kullanılabilir (Niyogi, 2005; Bulut, 2014; Tanışman İşim; 2016).

2.1.1.2. Paraziter gastroenterit ajanları

Bağırsak protozoonlarından *Entamoeba histolyca* ve *Giardia intestinalis* ülkemizde sık görülen AGE parazitleridir.

E. histolyca

Bulaşma yolu oral-fekal olan bu parazit tropikal ve subtropikal bölgeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın görülen enfeksiyonlara neden olur. Özellikle kalın bağırsağın çeperine girerek enfeksiyon oluşturmaktadır. İnkübasyon süresi 1-4 hafta arasında değişir. Bulaşma için en önemli kaynak taşıyıcı kişilerin yaydıkları kistlerdir. Enfeksiyonlu hasta tedavi olmazsa senelerce kist çıkarmaya devam

edebilir. Çoğunlukla sulu gayta, karın ağrısı ve kanlı ishal görülür. Bağırsakta oluşturdukları trofozoitler kan yoluyla diğer organlara gidip apse oluşmasına sebep olabilir. Tedavisinde antiparaziter ilaçlar kullanılmaktadır (Ak ve ark., 2007).

G. lambia

Dünyada yaygın görülürler ve özellikle 10 yaş altı çocuklarda epidemik ve endemik enfeksiyonlara sebep olurlar. İnsanı enfekte eden üç türü *G. intestinalis*, *G. lambia* ve *G. duodenalis*'tir. Enfeksiyon için 10-25 kistin oral alınması yeterlidir. Midede bozulmayıp duodenum ve jejunum mukozasına bağlanır hızla çoğalıp trofozoit oluştururlar. Trofozoitler ishalleri gayta ile dışarı atılır kısa sürede bozulurlar, bozulmadan alınsalar bile mide asidine dayanıklı olmadıklarından hastalık meydana getirmezler. Ancak kist formu dış ortama dayanıklıdır ve alındığı takdirde enfeksiyona neden olur. *G. intestinalis* yetişkin ve çocuklarda semptomsuz taşınırken semptomatik olan giardisiste diyare, karın ağrısı, şişkinlik ve gaz gözlemlenir (Özbilgin, 2006; Yakut ve Özden, 2008).

2.1.1.3. Viral gastroenterit ajanları

Dünya çapında özellikle beş yaş altı çocuklarda akut gastroenterit enfeksiyonlarının en yaygın etkeni virüslerdir. En yaygın dört ana viral aile; Reoviridae ailesi (rotavirüs), Cliviridae ailesi (norovirüs ve sapovirüs), Astroviridae ailesi (astrovirüs) ve Adenoviridae ailesi (adenovirüs tip 40 ve tip 41) olarak sıralanabilir (Wilhelmi ve ark., 2003; Clark ve ark., 2009; Akther ve ark., 2014).

Rotavirüsler

Tanım, tarihçe ve taksonomi

İlk defa 1973'te Avusturya'da Ruth Bishop ve arkadaşları tarafından bakteriyel olmayan diyareli bir çocuktan alınan örnekten elektron mikroskopisi ile gözlemlenen Rotavirüs, 1974'te Flewett ve arkadaşları tarafından Latince tekerlek anlamına gelen Rota kelimesi kullanılarak Rotavirüs şeklinde adlandırılmıştır (Bishop ve ark., 1974).

Rotavirüslerin sınıflandırılması elektroforetik, P genotip, G genotip ve genogrup gibi genetik gruplandırmaların yanı sıra serogrup, alt grup, P serotip ve G serotiplerine

göre yapılmaktadır (Brown ve ark., 1988; Aydın H., 2014). RV'ler VP6 yapısal proteinine göre sekiz farklı gruba ayrılır (A'dan H'ye), RV A, B ve C hem insanlarda hem hayvanlarda bulunurken RV D, E, F, G ve H sadece hayvanlarda bulunmuştur (Mattijnssens ve ark., 2012; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). Alt gruplandırma çalışmalarında da VP6 proteini kullanılmasının sebebi çok sayıda farklı epitopa sahip olmasıdır. En sık gözlemlenen insan RV'leri alt-grup I ve II'ye aittir. Serotip sınıflandırılması dış kapsit proteini VP4 ve VP7'ye göre yapılır. Bir glikoprotein olan VP7 daha bol bulunur ve virüs dış yüzeyinin büyük kısmını oluşturur, VP4 ise daha seyrek bulunmaktadır. Nötralizan antikorları uyaran epitoplara sahip olan bu kapsit proteinlerine karşı oluşan monoklonal antikorların koruyucu bağışıklık sağladığı gösterilmiştir (Hoshino ve Kapikian, 2000; Aydın H., 2014).

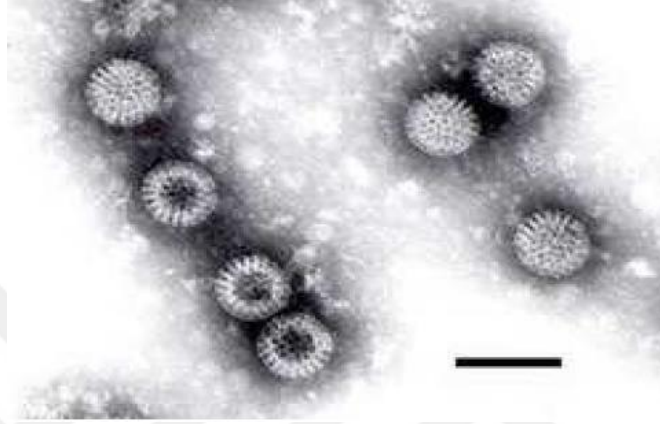
A grubu rotavirüsler çocuklardaki gastroenteritin en önemli nedenidir (Logan ve ark., 2006). Grup B genelde yetişkinlerde hafif ishale sebebiyet verirken grup C nadiren çocuklarda da hastalık etkeni olabilmekle beraber esasen hayvanlarda ishal etkenidir. D, E, F ve G grupları ise sadece hayvanlarda ishal etkeni olarak görülmüştür (Erdoğan,2011).

A grubu rotavirüsler için 2008'de belirlenmiş yüzdesel nükleotid kesme değerlerine göre 11 genomik segmentin her birine belirli bir genotipi atayan tamamlayıcı genom dizileme sistemi geliştirilmiştir (Mattijnssens ve ark., 2012; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). Dünya çapında diyareli hastalıklarla ilişkili çoğu insan rotavirüsü G9 ve G12 gibi yeni ortaya çıkan genotiplerle birlikte G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ve G9P[8] genotipleridir (Santos ve Hoshino, 2005; Rahman ve ark., 2007; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). Bu ortak insan RV'leri bir mevsimde birlikte dolaşım gösterebilir ve bu da yeni virüs formlarının ortaya çıkması dolayısıyla RV'lerin genetik çeşitliliği için elverişlidir (Jain ve ark., 2014; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017).

Yapısal ve genomik özellikler

Rotavirüsler Reoviridae ailesinde rotavirüs cinsine aittirlerdir. Tüm viral partiküller küresel, yaklaşık 70-100 nm çapında, ikozahedral kapside sahip ve zarfsızdır. Kapsit iç, orta ve dış kapsit olmak üzere üç protein tabakasından oluşur. İç kapsit ya da çekirdek 11 tane çift zincirli RNA segmenti içeren viral genomu içerir. Her segment

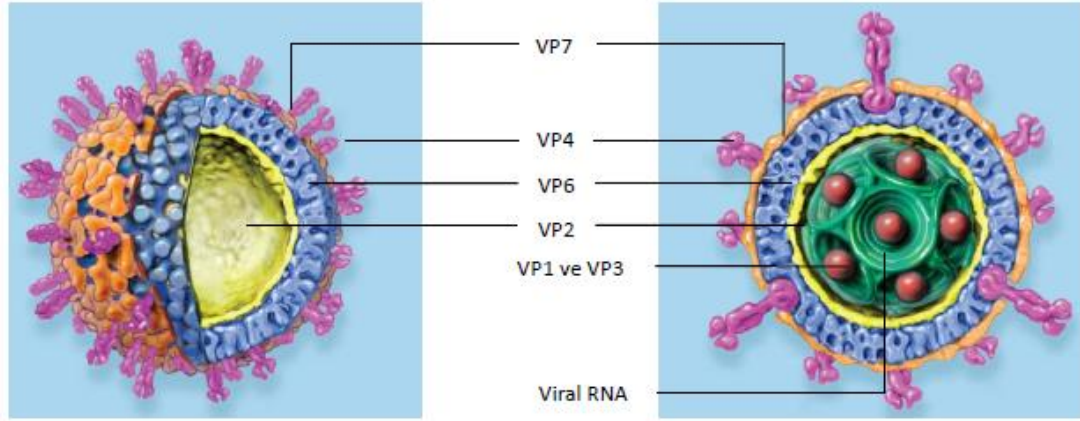
spesifik bir viral protein kodlar: viral proteinler (VP) olarak isimlendirilen 6 yapısal protein (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) ve altı yapısal olmayan protein (NSP1-NSP6). Rotavirüs segmentleri 11. segment (NSP5 ve NSP6) hariç monosistroniktir (Estes ve Kapikian, 2007; Mossel ve ark., 2015; Luchs ve Timenetsky, 2015). Rotavirüslerin elektron mikroskobu görüntüsü Resim 1.1.'de verilmiştir.



Resim 1.1. Rotavirüs elektron mikroskobu görüntüsü (Bulut, 2014)

Birinci segment tarafından kodlanan VP1 proteininin RNA polimeraz aktivitesi vardır. 2. segment tarafından kodlanan VP2 rotavirüs çekirdek yapısının oluşmasında önemlidir, bu protein immunojenik olduğu için VP2'ye karşı geliştirilen antikorlar daha önce enfeksiyon geçirildiğini gösterir (Patton, 1995). VP3 3. segment tarafından kodlanır ve 6 guaniltransferaz ve metiltransferaz aktivitesi vardır (Subodh ve ark., 2006). 6. Segment tarafından kodlanan VP6 grup tanımında kullanılır ve genom transkripsiyonu için gereklidir (Yalçın, 2006; Estes ve Kapikian, 2007) Virüsün korunmuş, hidrofobik bir bölgesinde bulunan VP5 proteini virüsün hücreye girmesinde rol alır. VP4 ve VP7 iki dış kapsit yüzey proteindir; glikoprotein olan VP7 9. segment tarafından kodlanır, virüsün epitel hücrelere girişinde önemlidir. Proteaz kesim proteini olan ve 4. segment tarafından kodlanan VP4 ise virüsün hücreye tutunması ve girişinden, nötralizan antikorların oluşmasından sorumludur. Bu iki protein serotip belirlenmesinde kullanılır ve nötralizan antikorlara hedef oluşturur (Prasad ve Chiu, 1994; Crawford ve ark., 2001; Bernstein ve Ward, 2004; Bass ve ark., 2007). NSP1 5. segment tarafından kodlanan NSP1 rotavirüsün çoğalmasında, 8. segment tarafından kodlanan NSP2 viral RNA'nın çoğalmasında, NSP2 ve NSP5 virüsün konakta enfeksiyon oluşturmasında, 7. segment tarafından

kodlanan NSP3 protein sentezinde ve virüsün konakta yayılmasında, 10. segment tarafından kodlanan ve enterotoksin olan NSP4 VP4 ve VP6 ile birlikte patogeneizde, 11. segment tarafından kodlanan NSP5 RNA'nın bağlanmasında görev alırken NSP6'nın görevi tam anlaşılammıştır ancak replikasyonda işlev gördüğü düşünülmektedir (Patton, 1995; Estes ve Kapikian, 2007; Rainsford ve McCrae, 2007; Rodriguez-Diaz ve ark., 2008; Contin ve ark., 2010; Erdoğan Ö., 2011). Rotavirüs yapısı şematik olarak Şekil 1.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Rotavirüs şematik görüntüsü (Dalgıç, 2010)

Epidemiyoloji ve prevelans

Hem gelişmiş hem gelişmekte olan dünyada gastroenteritli pediatrik hastalarının %25-50'sinin hastaneye yatırılma gerektirdiği belirlenmiştir (Estes ve Kapikian, 2007; Bresee, 2008; Anderson E.J., 2010). Küresel olarak yaklaşık 24 milyon ayaktan hasta ziyareti, 2,4 milyon hastaneye kabul ve yaklaşık 527 bin ölüme; ABD'de ise 600 000 sağlık ziyareti, 55.000-75.000 hastaneye kabul ve yılda 40 ölüme neden olmaktadır (WHO; Glass ve ark., 2006; Fishcher ve ark., 2007; Payne ve ark., 2008; Anderson E.J., 2010).

Rotavirüs gastroenteriti 3-24 aylık çocuklarda daha sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir (Conner ve ark., 1997). Anne sütü ile beslenme yeni doğanlarda RV gastroenteritinden korunmada etkilidir (Angel ve ark., 2008; Erdoğan,2011). Anneden geçen özgül Ig G'ler beşinci ayda kaybolduğundan rotavirüsler genelde 6 aydan sonra gastroenterite sebep olurlar (Mitchell ve Pickering, 1998; Tanışman

İşim, 2016). Semptomatik RV ishali en çok çocuklarda 2. ve 3. yılda görülür, 4 yaşından sonra neredeyse çocukların hepsinde antikorlar oluşur.

Rotavirüsler dünya çapında yeni doğan ve küçük çocuklardaki akut gastroenteritlerin büyük kısmına sebep olan en önemli virüslerden biridir (Lu ve ark., 2015). Çin'de 5 yaş altı her 100 000 çocuğun yaklaşık 10-50'sinin ölümünden sorumludur (Parashar ve ark., 2009; Lu ve ark., 2015). Çocuklar rotavirüs ile hayatları boyunca birçok defa enfekte olabilirler ve neredeyse beş yaş altı her çocuk enfekte olmaktadır (Parashar ve ark., 2006; Rheingans ve ark., 2006; Ozsari ve ark., 2016).

İlk rotavirüs enfeksiyonu yaşı gelişmiş ülkelerde 14-18 ay iken, gelişmekte olan ülkelerde 6-8 ay olduğu için gelişmekte olan ülkelerde daha şiddetli semptom gösteren hastalık oranı gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir (Erdoğan,2011). RV gastroenteriti ılıman iklimlerde kış aylarında tropikal iklimlerde ise yıl boyu gözlemlenir (Cook ve ark., 1990). İnsanda en çok görülen RV'ler: VP7 serotipleri; G1, G2, G3, G4 ve G9, VP4P serotipleri; 4, 6 ve 8'dir (Yalçın,2006). G1P ise küresel olarak en sık rastlanan serotiptir (Flewett ve ark., 1974).

Rotaviral gastroenteritin patogenezi ve klinik belirtileri

Fekal-oral yolla bulaşan RV'lerin çok az miktarı bile enfeksiyona neden olabilmektedir ve inkübasyon süreleri 18-36 saat arasındadır (Erdoğan, 2011). İnce bağırsağın baş kısımlarında epitele girip çoğalır ve villus tahribatına neden olurlar, villuslar kısalıp kütleşir, lamina propriada lenfosit infiltrasyonu oluşur. Bu süreç birkaç saat içinde ince bağırsağın sonlarındaki hücrelere kadar yayılır (Mitchell ve Pickering, 1998; Tanışman İşim, 2016). Rotavirüsle enfekte olan hücrelerin zar geçirgenliği artar, Na ve P düzeylerindeki değişiklikler sonucu bu elementlere bağlı besin emilimlerinde sorun oluşur ve bu da sıvı kaybına neden olur (Ramig, 2004). NSP4 proteini hücre içi $[Ca^{++}]$ konsantrasyonunu artırır ve hücre iskeleti proteinlerinde bozulmaya, sodyum ve sodyuma bağlı besin emiliminde azalmaya sebep olur (Rota ve ark.,2007).

48 saatten az inkübasyon süresi sonrası hafif-orta ateş, sulu ishal, kusma görülür. Rotavirüs enfeksiyonları klinik olarak en çok akut ishal belirtisi gösterir ancak asemptomatik enfeksiyondan ölümcül dehidratasyona kadar geniş spektrum

gösterebilir (Erdoğan, 2011). Kusma genelde 2-3 gün devam ederken akut ishal 4-5 gün devam eder. (Mitchell ve Pickering, 1998; Tanışman İşim, 2016). Her çocuk 5 yaş öncesinde semptomatik/aseptomatik rotavirüs enfeksiyonu geçirir ancak şiddetli hastalık en çok 3-24 aylık çocuklarda gözlemlenmektedir (Conner ve ark., 1997; Angel ve ark., 2008).

Rotavirüsle ilk enfeksiyon sıklıkla en şiddetlisidir ancak yaşam boyunca çok sayıda enfeksiyon görülebilir (Ansari ve ark., 1988; Anderson ve ark., 2004; Anderson, 2010). Prospektif bir Mekisan topluluğunun, 2 yaşına kadar %95'i en az bir enfeksiyona, %60'ı en az iki enfeksiyona ve %40'tan fazlası üç enfeksiyona yakalanmıştır (Velazquez ve ark., 1996; Anderson, 2010). Sonraki enfeksiyonlar daha az şiddetli ve daha sık asemptomatik olmaya eğilimlidir (Velazquez ve ark., 1996; Anderson, 2010).

Malnutrisyonlu çocuklarda hastalık seyri daha ağır olabilirken immün yetersiz hastalarda karaciğer yıkımı görülebilir (Mitchell ve Pickering, 1998; Tanışman İşim, 2016).

Rotaviral enfeksiyona immün cevaplar

Rotavirüs enfeksiyonuna ve doğal enfeksiyon sonrası izlenen hastalıklara karşı koruyucu bağışıklık sistemini düzenlemekten sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır, özellikle zamanında ve yeterli örnek konusundaki kısıtlamalara bağlı olarak genç çocuklarda hücrel immün cevapları çalışmak oldukça zordur (Estes ve Greenberg, 2013; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). RV'te immün yanıt hakkındaki çoğu bilgi çok çeşitli hayvan modellerinde çalışılmıştır ancak en yaygın olarak fare ve domuz kullanılmıştır (Estes ve Greenberg, 2013; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). B ve T hücreleri knock-out farelerin kronik olarak RV ile etkileşimde olduğu gözlemlenmiştir, aynı etkiler B ve T hücreleri bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda da tanımlanmıştır (Williams ve ark., 1998; Chhabra ve ark., 2013; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). CD4+ hücreleri koruyucu uzun süreli hafıza yanıtlarının kurulması için kritiktir ve RV' ye özgül Ig A' ların %90'ının geliştirilmesinde önemlidir (Kuklin ve ark., 2001; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). Diğer bir yanda CD8+ T hücreleri RV reenfeksiyonlarına karşı kısa süreli korunma ve birincil RV

enfeksiyonunun zamanında sonuçlanması ile ilişkilendirilmiştir (Jiang ve ark., 2008; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). T hücreleri yardımının yokluğunda B hücreleri cevabı gözlemlenir, yine de bu cevap vahşi tip fare ile karşılaştırıldığında indirgenmiştir ve T hücreleri RV enfeksiyonuna karşı etkilerini perforin, Fas ve interferon γ yokluğunda gösterebilirler (Gilger ve ark., 1992; Franco ve ark., 1997; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). T hücrelerinin enfeksiyonu B hücrelerine göre daha hızlı ve etkili şekilde temizleyebildiği görülmektedir. Başka bir yanda, RV'ler özellikle interferon (INF) cevabı olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık cevabından kaçınmak için çok sayıda mekanizma geliştirmişlerdir. NSP1 proteini konak hücre bağımlı süreçte interferon düzenleyici faktör IRF3, IRF5 ve IRF7'yi yıkması sebebiyle interferon üretiminin inhibitörü olarak karakterize edilmiştir (Arnold ve Patton, 2011; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). NSP1 ayrıca β -TrCP'nin yıkımı ve NF κ B aktivasyonunun inhibisyonuna aracılık eder (Morelli ve ark., 2015; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). Tüm bu etkiler RV suşuna ve hücre tipine bağlıdır; bazı hayvan RV NSP1'leri IRF3, IRF5 ve IRF7'yi yıkarken insan RV NSP1 proteini sadece IRF5 ve IRF7'yi yıkar ki belki de bu yüzden IFN cevabının daha az etkili inhibisyonu ile sonuçlanır (Arnold ve Patton, 2011; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). NSP1 ayrıca retinoikasıit indükleyici gen I olarak bilinen (RIG-I) yolak düzenleyici reseptör (sitosolik reseptör), TNF reseptör ilişkili faktör 2 (TRAF2) ve mitokondriyal antiviral sinyal proteini (MAVS, ayrıca IPS-1, VISA ve cardif olarak bilinir) gibi diğer proteinlerin yıkımı ile de ilişkilendirilmiştir. Bu veriler NSP1'in hem transkripsiyonel (IRF, NF κ B) hem de yolak düzenleyici reseptör (PPR) seviyesinde doğuştan gelen bağışıklık sinyallerini önleyebildiğini göstermektedir, ancak TLR3/1TRIF yolu ya da PKR'de önleyememektedir (Broquet ve ark., 2011; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017). Diğer bir yandan NSP1 etkinliği sayesinde RV erken apoptozu sunmak için PI3K/Akt yolakını aktive eder ve ayrıca P53'ün transkripsiyonel azaltılması ile ilişkilidir, sonuç olarak erken apoptoz oluşur (Bagchi ve ark., 2010; Bhowmick ve ark., 2013; Gonzalez-Ochoa ve ark., 2017).

Bulaşma ve korunma

Rotavirüsler sıklıkla insandan insana fekal yol ile bulaşmakta olup, çevrede uzun süre canlılıklarını koruyabildikleri için virüsle kontamine eşyalar da bulaşmanın

önemli nedenlerindedir. Enfekte bireyler 10 gün boyunca virüs partiküllerini etrafa yayarlar. İnsan elinde uzun süre canlı kalabildikleri için sabun kullanarak el yıkamak bulaşmayı önlemede etkili bir yoldur (Erdoğan, 2011). Sabun ve dezenfektanlara direç gösterebilen rotavirüsler klor ve klordioksit içeren çözeltilere duyarlıdır ve mide asidiyle enfekte edebilme yeteneklerini kaybetmektedirler (Mitchell ve Pickering, 1998; Tanışman İşim, 2016).

Dışkıının her gramında yaklaşık 10^{10} - 10^{11} viral partikül dökülür ki, sadece 10 adet enfeksiyöz virüs partikülü bile enfeksiyona sebep olabilir (Anderson ve ark., 2004; Anderson, 2008; Anderson, 2010). Rotavirüs virionlarının %40'ı insan elinde 1 saat boyunca canlı kalabildiğinden rotavirüs kolayca iletilebilir (Ansari ve ark., 1988; Anderson, 2010). Ek olarak bir kreş çalışması çocukların yarısının semptomların başlangıcından bir gün önce dışkılarında rotavirüs döktüklerini ve yaklaşık %25'inin semptomlar sonlandıktan sonra 10 ya da daha fazla gün boyunca rotavirüs dökmeye devam ettiğini öne sürmektedir (Pickering ve ark., 1988; Anderson, 2010).

Aşılama

Viral patojenlerinin keşfinden bu yana viral gastroenteritin önlenmesi için aşılarn geliştirilmesi bir ilgi odağı olmuştur. Girişimlerin çoğu rotavirüs için güvenli ve etkili aşılarn geliştirilmesi üzerine odaklanmıştır. Maymun ve insan rotavirüs suşlarının in vitro birleştirilmesi genetik materyalde yeniden çeşitlenme, ileri gelişimler ve 1998'de oral canlı tetravalent rhesus rotavirüs aşısının (R RV-TV; RotaShield® Wyeth Laboratories, Marietta, PA, USA) ABD lisansı ile sonuçlandı. Ön lisans çalışmaları herhangi bir rotavirüs atağının önlenmesinde %48, hastaneye yatırılmanın önlenmesinde %70, şiddetli hastalıkların önlenmesinde %88 etkili olduğunu gösterdi (Perez-Schael, 1997; Anderson, 2010). Ne yazık ki R RV-TV intusussepsiyon (bağırsak tıkanıklığı) (yaklaşık 1/10.000) riskinin artışıyla ilişkilendirildi, bu da R RV-TV'nin 500 000 çocuğa yaklaşık 1 milyon doz verildikten sonra ABD pazarından çekilmesine neden oldu (Murphy ve ark., 2001; Smith ve ark., 2003; Anderson, 2010). Aşırı risk öncelikle ilk aşı dozu ile ilişkilendirildi, R RV-TV'nin ilk dozunun daha geç bir yaşta (örneğin 4 yada 6 ay) alınmasıyla da ilişkili olabilir ancak bu durum hala açık değildir (Murphy ve ark., 2001; Anderson, 2008; Anderson, 2010). R RV-TV'nin lisans sonrası geri çekilmesi,

bu aşılarla intususeption riskinde küçük artışların olup olmadığını değerlendirmek için aşı üreticilerine yeni rotavirüs aşı adaylarının kapsamlı denemelerini yapmalarını sağladı. Daha sonra ABD’de ve dünya çapında çoğu ülkede iki yeni rotavirüs aşısı lisans aldı. İnsan rotavirüsü G1, G2, G3 ve G4 serotiplerinin sığır rotavirüsü omurgası ve P serotipiyle birleştirilmesiyle ve de sığır rotavirüsü G serotipinin en yaygın insan P serotipi (P[8]) omurgasıyla birleştirilmesiyle geliştirilen RV5 (RotaTeq®, Merckn& Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) pentavalent sığır-insan reassortant oral rotavirüs aşısıdır. Buna zıt olarak RV1 (Rotarix®, GlaxoSmithKline, Brentford, UK) laboratuvarında zayıflatılmış insan G1P[8] monovalent oral rotavirüs aşısıdır. Her iki aşı da intussusepsiyon riskinde bir artış olup olmadığını değerlendirmek için başlangıçta 60.000’in üzerinde çocukta çalışılmıştır (Vesikari ve ark., 2006; Ruiz-Palacios ve ark., 2006; Anderson, 2010). ABD’de RV5 2006’nın başlarından beri markette yerini almıştır ve lisans sonrası verimlilik ve güvenlik verileri mevcuttur. 2008’in ortalarından beri ABD marketinde yerini alan RV1 için lisans sonrası verilere erişim daha azdır.

Tanı yöntemleri

Rotavirüs sebepli gastroenterit için standart tedavi rehidratasyon ve destek tedavisi üzerine olduğundan mikrobiyolojik tanıya ihtiyaç duyulmaz. Bu sebeple rotavirüs sebepli diyare diğer viral diyarelerden açık bir şekilde ayırt edilemez. Ancak kompleks olgular, uzayan ishal, immün baskılanmış hastalardan epidemiyolojik veri toplanması gibi elzem durumlarda mikrobiyolojik tanı konması ve kesin tanı konmuş hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi önem arz etmektedir (Yılmaz, 2013). RV tanısı için elektron mikroskopisi hızlı bir tanı yöntemidir ancak, pratik değildir (Al-Yousif ve ark., 2001). Enzyme-Linked İmmuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi elektron mikroskopisi kadar duyarlıdır aynı zamanda uygulanması ucuz ve kolaydır. Ancak yanlış pozitif sonuçlar da bildirilmiştir. Lateks aglütinasyon (LA) ise ELISA’ya göre daha hızlı ve ucuzdur (Clark ve ark., 1999; Tanışman İşim, 2016). Pratik, kolay elde edilebilen ve kısa sürede sonuç veren ELISA yöntemi dışkı örneklerinden viral antijen saptanmasında en sık tercih edilen tanı yöntemidir. Kaynağın kısıtlı olduğu alanlarda LA yöntemi kullanılabilir. Fakat sensitivitesi sınırlıdır (Yılmaz, 2013). Bunun yanı sıra; RT-PCR (Revers Transcriptase

Polimerase Chain Reaction), elektron mikroskopi, immün elektron mikroskopi, viral genomik RNA saptamak için poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve virüs kültürü kullanılan diğer yöntemler arasındadır (Yılmaz, 2013).

Tedavi

Rotavirüs gastroenteriti tedavisinde, kusma ve ishale kaybedilen sıvı ve elektrolit kaybının yerine konması amaçlanır. Bu amaçla hastaya Oral Rehidratasyon Sıvısı (ORS) verilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği ORS formülü; potasyum (20 mmol/L), sodyum (90 nmol/L), klor (80 nmol/L), glukoz (111 mmo/L) ve sitrat (10 nmol/L) içerir ve osmolaritesi 310 mOsm/L'dir. Ayrıca ishal şiddetini azaltan ve süreyi kısaltan probiyotikler de yaygın olarak kullanılmaktadır (Erdoğan,2011). Bazı çalışmalar hastalık sürecini kısaltabilecek probiyotiklerden bahsetmektedir. *Lactobacillus GG.*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus* anne sütüyle beslenen çocuklarda besin takviyesi olarak kullanılabilir.

Oral immunglobulin uygulaması yalnızca başka hastalık durumunda ve ciddi enfeksiyon varsa uygulanmalıdır (Pickering ve Cleary, 1998; Tanışman İşim, 2016). Çinko yetersizliği şiddetli akut ishale ilişkilendirildiği için çinko takviyesinin diyarenin süre, şiddet ve prevelansını azalttığı; bağırsak hipersekresyonunu engelleyen ve enkefalinaz inhibitörü olan “racecadotril” kullanımının da oral rehidratasyon sıvısına ek önerildiği bilinmektedir (Eberlin ve ark., 2012; Aydın, 2014). Anne sütündeki laktoferrin, laktadherin ve IgA'nın antiviral özellikleri sebebiyle anne sütü ile beslenen bebeklerin süte devam etmesi gerekir (Erdoğan, 2011).

Adenovirüsler

Tanım, tarihçe ve taksonomi

Altmış yılı aşkın süre önce, adenoid dokusundan ilk izolasyonlarından bu yana insan adenovirüsleri (HAdV'ler) çeşitli klinik ortamlarda sürekli zorluklar sağlamışlardır (Rowe ve ark., 1953; Lion,2014). HAdV'ler başlangıçta akut ateşli solunum yolu hastalığı olan askeri işçilerden izole edilmiştir ve daha sonra gastroenterit, meningosefalit, hepatit, keratokonjuktivit, sistit, alt ve üst solunum yolu

enfeksiyonları ve miyokardit gibi çok sayıda klinik bulguyla aynı zamanda obezite gibi inflamasyonlu olmayan durumlarla ilişkilendirilmiştir (Rocholl ve ark., 2004; Lynch ve ark., 2011; Esposito ve ark., 2012; Shauer ve ark., 2013; de Ory ve ark., 2013; Chhabra ve ark., 2013; Mameli ve ark., 2013; Lion,2014). Enfeksiyon ajanı olarak köklü rollerine ek adenoviral genom aynı zamanda güçlü onkogenler içermektedir ve belirli virüs türlerinin tümör büyümesini indüklenme kabiliyeti, farklı memeli hayvan modellerinde kanıtlanmıştır (Trentin ve ark., 1962; Javier, 1994; Hohlweg ve ark., 2004; Lion, 2014). Son otuz yılda ise adenovirüsler üzerindeki çalışmalar yoğun bir şekilde onların gen dağıtım vektörleri olarak geliştirilmeleri üzerine odaklanmıştır (Ahi ve Mittal, 2016).

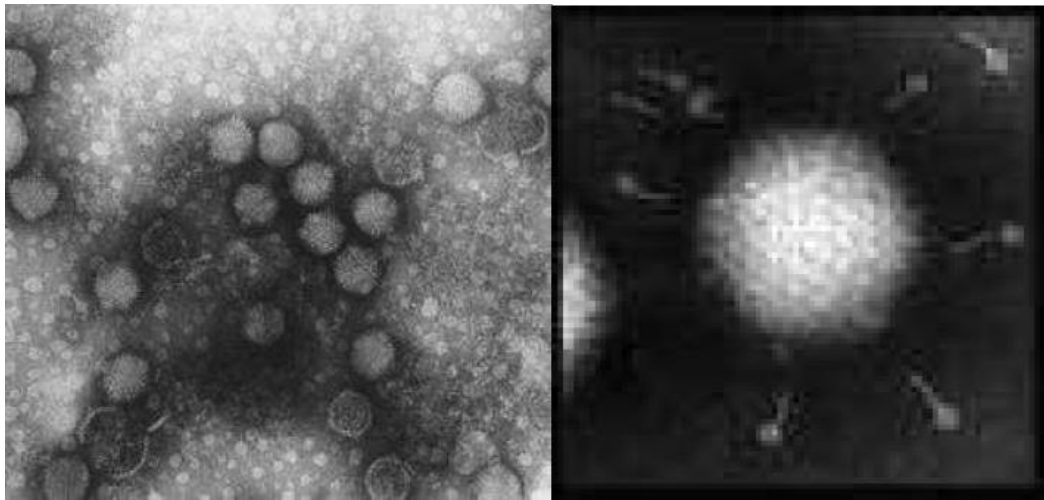
HAdV'ler diğer memeli adenovirüsleriyle birlikte Adenoviridae ailesi, Mastadenovirüs genusuna aittirler ve A'dan G'ye isimlendirilen yedi türe ayrılmaktadırlar. Şu ana kadar hemagülitinasyon ve serum nötralizasyon reaksiyonları aracılığıyla 51 serotipi sınıflandırılmıştır, ancak son zamanlarda genomik datalara dayanarak gelişen ve rekombinant virüsleri içeren yeni adenovirüs tipleri tanımlanmıştır. Günümüzde 60 tipi aşkın adenovirüs tanımlanmış ve 7 tür içinde gruplandırılmıştır (LaRosa ve ark., 2015).

Bir dereceye kadar virüslerin sebep oldukları enfeksiyonların klinik karakteri gruba özgündür. Örneğin B, C ve E grubuyla enfeksiyonlar genel olarak solunum yolu hastalıklarına sebep olurken D grubundaki virüsler keratokonjunktivite sebep olurlar (Rong-Fu ve Chun-Yi, 2013). F subgenusu (tip40 ve 41) enterik adenovirüsleri içerir ve 2 yaş altı çocuklarda önemli bir gastroenterit ajanıdır, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde bu virüsle enfekte olabilir (Logan ve ark., 2006). Hatta belirli bir serotiple enfeksiyon tipe özgü bir hastalığa neden olabilir. Örneğin Ad7 çocuklarda ve askeri üslerde zatürre etkeniyken, Ad21 ile enfeksiyon bakteriyel zatüreye benzer klinik tablo gösterir, Ad5 ise hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olur (Moro ve ark., 2009; Rong-Fu ve Chun-Yi, 2013). Bireysel HAdV türlerine ait virüsler birbirleri arasında nükleotit seviyesinde yüksek benzerlik göstermektedirler ve diğer türlerin üyeleriyle yaygın rekombinasyon yapmazlar. Farklı türlere gruplama kısmen genel hücre tropizmini yansıtır ve hastalıklar veya semptomlarla sonuçlanır. Bireysel HAdV türlerinin belirli bölgelerdeki enfeksiyonlarla ortak ilişkisine örnekler;

gastroenterit (HAdV-F ve-G), zatürre (HAdV-B, -C ve -E), hepatit (HAdV-C), meningoensefalit (HAdV-A, -B ve -D), sistit (HAdV-B) ve keratokonjuktiviti (HAdV-B ve-D) içerir; ancak belirtilen enfeksiyon yerlerinde diğer HAdV türleri de ortaya çıkabilir (Jones ve ark., 2007; Echavarría, 2008; Robinson ve ark., 2011; Lion, 2014).

Yapısal ve genomik özellikler

HAdV'ler 70-100 nm çapında zarfsız virüslerdir. Virüsün dış protein kabuğu 20 üçgen yüz, 30 kenar ve 12 köşeyle birlikte ikozahedraldir ve bu simetrik yapı virüsün büyük hekson proteinleri tarafından büyük bölümlerde oluşur. Viral kapsid 240 hekson ve 12 penton içeren 252 kapsomerden oluşur. Beş penton baz proteini 12 köşede bireysel kapsomer oluşturur, her bir kapsomer trimerik kapsid tepesinden çıkıntı yapan değişik boyutlardaki fiber proteinini destekler. Fiber proteinler üç yapısal domain içerir: kuyruk, şaft ve topuz. Kuyruk domaini penton bazının bağlanma bölgesidir. Şaft domaini HAdV tipleri arasında çeşitli uzunluklar gösterir, bu da fiberlerin farklı elastikiyetlerini ve konak hücre integrinleriyle etkileşimde farklılıklara neden olur. Fiber topuz domaini distal, proteinin C-terminal ucunda konumlanır ve virüsü birincil konak hücre reseptörüne bağlar (Wang ve ark., 2011; Robinson ve ark., 2011; Nilsson ve ark., 2011; Trinh ve ark., 2012; Lion, 2014). Adenovirüslerin elektron mikroskobu görüntüsü Resim 1.2.'de, şematik yapısı ise Şekil 1.2.'de verilmiştir.

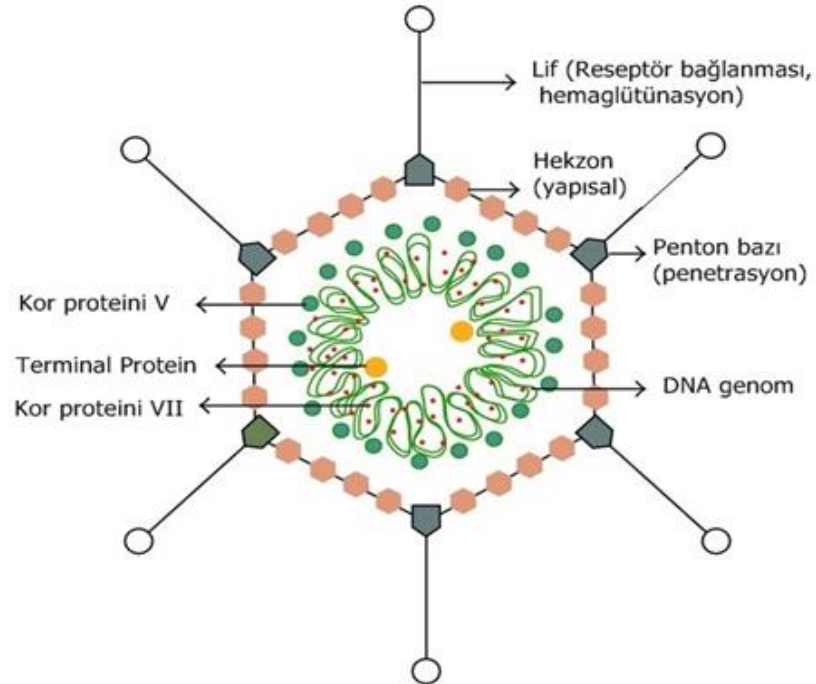


Resim 1.2. Adenovirüs elektron mikroskobu görüntüsü (Bulut, 2014)

HAdV'ler çift zincirli, lineer DNA virüsleridir ve genom boyutları 34'ten 37 kb'ın üzerine kadar uzanır (Robinson ve ark., 2013; LaRosa ve ark., 2015). Bütün HAdV'ler virüsün enfeksiyöz siklusuna karşılık gelen erken, orta ve geç bölgelere ayrılmış ve transkripsiyon modelini yansıtan benzer genom organizasyonunu paylaşırlar.

Genomun erken bölgesi viral replikasyon için gerekli olan E1'den E4'e dört transkript ailesini içerir. HAdV türleri arasında oldukça çeşitlilik gösteren E3 transkripsiyon birimi aynı zamanda konağın immün cevabını modüle eden proteinleri kodlar. Ara genler IX ve IVa2 olarak adlandırılan iki transkript tarafından sunulur ve geç bölge olgun virionun üretiminde bulunan, L1-L5 olarak değinilen beş transkript ailesi içerir. Ayrıca genomlar 5' ve 3' sonlarda korunmuş dizi motiflerini içeren ve viral replikasyonun başlangıcı olarak görev alan ters tekrar bölgeleri (ITR) içerir.

Dahası HAdV tipine bağlı olarak genomlar transkripsiyonel organizasyonda bulunan bir ya da iki tane kodlanmayan virüs-ilişkili (VA) RNA genleri içerir ve aralarından biri (VA RNA1) microRNA (miRNA) gibi davranabilir (Robinson ve ark., 2011; Kamel ve ark., 2013; Lion, 2014).



Şekil 1.2. Adenovirüs Yapısı (Wy Ip ve Qasim, 2013)

Epidemiyoloji ve prevelans

Tüm HAdV türleri küresel olarak birlikte sirküle olurlar, ama baskın tipler ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterir ve zamanla değişir (Lin ve ark., 2004; İshiko ve ark., 2008; Ampuero ve ark., 2012; Lion, 2014). Dünya çapında insan hastalıklarıyla ilişkileri en yaygın rapor edilen adenovirüsler HAdV-C1, -C2, -C5, -B3, -B7, -B21, -E4 ve -F41'dir (Lynch ve ark., 2011; Qurei ve ark., 2012; Guo ve ark., 2012; Yliharsila ve ark., 2013; Tabain ve ark., 2012; Barrero ve ark., 2012; Lion, 2014). İmmün baskılanmış hastalarda transplant durumunda en çok rapor edilen adenovirüslerin bazıları HAdV- C1, -C2, -C5, -A12, -A31, -B3, -B11, -B16, -B34 ve -B35 dir, çoğu vaka içinde C türü güçlü bir üstünlüğe sahiptir (Leen ve Rooney, 2005; Madisch ve ark., 2006; Lion ve ark., 2010; Al Qurashi ve ark., 2011; Lion, 2014).

Bu virüsler dünyanın her yerinde ılıman iklimlerde en sık bahar, yaz başı ve kış ortasında olmak üzere yıl aşırı görülürler (Santosham, 2002; Djeneba ve ark., 2007; Dashti ve ark., 2016). Enterik Adenovirüslerin (tip 40 ve tip 41) oranı gelişmiş ülkelerde %1-8'den gelişmekte olan ülkelerde %2-31'e kadar değişir (Djeneba ve ark., 2007; Meqdam ve ark., 2007; Dashti ve ark., 2016), ancak immün baskılanmış hastalarda prevelans oranı artmaktadır (Leen ve ark., 2005; Dashti ve ark., 2016).

HAdV çocuklarda akut gastroenteritte tipik olarak %0,4'ten %17,6'ya kadar ölçülmüştür, gelişmekte olan ülkelere saptama oranı gelişmiş ülkelerekinden daha yüksektir (Akihara ve ark., 2005; Nguyen ve ark., 2007; Shimizu ve ark., 2007; Jin ve ark., 2009; Ouyang ve ark., 2012; Lu ve ark., 2015).

Adenoviral gastroenteritin patogenezi ve klinik belirtileri

Genelde fekal ve oral yol ile yayılan enterik adeno virüsler gelişmekte olan ülkelere yeni doğanlarda sıvı kaybı ve beslenme bozukluklarına sebep olabilen uzun süreli diyare ile ilişkilendirilirler (Santosham, 2002; Djeneba ve ark., 2007; Chow ve ark., 2010; Dashti ve ark., 2016). Sıklıkla 8-10 günlük inkübasyon periyodundan sonra düşük şiddette ateş, kusma, abdominal ağrı ve sıvı kaybıyla beraber periyodik diyare görülür (Santosham, 2002; Wilhelm ve ark., 2003; Dashti ve ark., 2016). Tayvan'da çocuklarda yapılan bir çalışmada enterik adenovirüs tip 40 ve 41'in klinik tablosu;

diyare (%96,9), ateş (%54,7), kusma (%45,3), hafif sıvı kaybı (%43,8), üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları (%21,9) ve abdominal ağrı (%12,5)'dir (Lin ve ark., 2000; Dashti ve ark., 2016).

İnsan adeno virüsü (human adenovirus-HAdV) RV enfeksiyonlu hastalarla karşılaştırıldığında diğer diyare etkenlerinden daha uzun süren sulu diyare ile ilişkilidir ve kusma belirtili hasta sayısı artmaktadır (Lu ve ark., 2015). Karşılaştırmalı bir çalışmada adenovirüs gastroenteriti, rotavirüs ve astrovirüs enfeksiyonlarından yavaş başlangıç, az sıklıkta kusma, hafif ve orta derecede sıvı kaybında gelişme, abdominal ağrı ve şişkinlik ile keskin bir farklılık göstermiştir (Asilova,2012; Dashti ve ark., 2016). Sulu diyare tipik olarak kusmadan öncedir ve adenovirüs gastroenteriti için hastaneye başvuran çocuklar genellikle rotavirüs gastroenteritinden daha uzun süren diyare sergilerler (Donà ve ark., 2015).

Adenoviral enfeksiyona immün cevaplar

Diğer virüslere benzer şekilde HAdV'ler de doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkileri ile kontrol edilirler (Guidotti ve Chisari, 2001; Lion, 2014). Gama interferon (IFN- γ), tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1), IL-2 ve makrofaj uyarıcı protein gibi antiviral sitokinlerin hızlı sekresyonu HAdV tarafından tetiklenir ve viral yaşam döngüsünün farklı basamaklarını hedefler, böylece virüsün çoğalmasını ve yayılmasını sınırlandırır. Sonrasında özellikle virüsle enfekte olan hücreleri spesifik olmayan bir şekilde yok edebilen doğal öldürücü hücreler olmak üzere doğal efektör hücreler toplanır ve aktifleştirilir (Hogg, 2001; Guidotti ve Chisari, 2001; Lion, 2014). Enfeksiyonla uyarılmış sitokinlerin etkileri HAdV- kodlu E1B 555-kDa proteini gibi viral ürünler tarafından etkisizleştirilir. Bu protein IFN'yi uyarabilen genlerin transkripsiyonunun baskılanmasına aracılıdır, böylece viral replikasyonu kolaylaştırır (Chahal ve ark., 2013; Lion, 2014).

İlk savunma hattını sağlamanın yanı sıra doğuştan gelen bağışıklık sistemi, T ve B hücreleri tarafından aracı olunan adaptif bağışıklık sistemi yanıtlarının çoğalmasını ve farklılaşmasını destekler. HAdV'ye özgül T hücrelerinin oluşturulması perforin bağımlı bir mekanizma ile enfekte hücrelerin lizisini kolaylaştırır (Heemskerk ve ark., 2006; Lion, 2014). Çok sayıda HAdV tipinin var olması T hücrelerine olası

hedef sunan antijenlerin ifadesinin son derece polimorfik olmasının beklenebileceği anlamına gelir.

HAdV'lere karşı artırılan CD4 ve CD8 alt üyelerini içeren T hücreleri farklı adenoviral türlerle çapraz reaktivite gösterirler (Leen ve ark., 2008; Lion,2014). Bu gözlem böyle T hücrelerinin HAdV'nin yapısal bir proteininin amino asit rezüdülerinin korunmuş dizileri tanıdığını gösterir (Veltrop-Duits ve ark., 2006; Lion, 2014). Aslında en önemli immünodominant T hücreleri hedeflerinden biri; tüm adenoviral türlerde ortak olan generik antijenik bileşenleri içeren adenoviral hekson proteinidir (Serangeli ve ark., 2010; Lion, 2014). Bu yüzden çocukluk süresince adenovirüslere maruz kalmak ve ardından çapraz-reaktif sitotoksik T hücrelerinin oluşturulmasının yetişkinlikte geniş HAdV bağışıklığına öncülük ettiğine inanılmaktadır (Heemskerk ve ark., 2003; Leen ve ark., 2004; Hutnick ve ark., 2010; Lion, 2014). Sağlıklı bireyler sıklıkla gama interferon sekresyon analizi, sitokin akış sitometrisi veya MHC sınıf 1 multimerlerinin saptanması gibi çeşitli metotlarla tanımlanabilen HAdV'ye özgül T hücreleri taşırlar (Feuchtinger ve ark., 2005; Serangeli ve ark., 2010; Geyeregger ve ark., 2013; Lion, 2014).

Bulaşma ve korunma

İmmün yeterli konaklarda enfeksiyon tipik olarak enfekte bireylere aerosolize damlacıkların solunması veya direkt konjonktival aşılama ile maruz kalınması sebebiyle oluşur. Ama geçiş fekal-oral yayılma, eğlence yerlerindeki sular ya da musluk suyu ile temas, enfekte doku, hava filtresi ya da çevresel yüzeyler sebebiyle de gözlemlenebilir (Russell ve ark., 2006; Lessa ve ark., 2009; Zhu ve ark., 2009; ; Soller ve ark., 2010; Wan ve ark., 2012; Matthes-Martin ve ark., 2013; Lion, 2014). Çocuk bakım ünitelerinde özellikle bez değiştirme süreci bakıcının ellerine enfekte fekal materyal ile kontaminasyon bulaşmasına sebep olabilir, bu nedenle hijyeni geliştirmek çok önemlidir (Anderson E.J., 2010).

Virüsün düşük pH'da ki stabilitesi tartışma konusudur ama HAdV'ler gastrik ve safra salgılarına dirençlidirler. Bu nedenle dışkıda yüksek oranda saptanabilmektedirler (Matthes-Martin ve ark., 2013; Lion, 2014). Daha ileri olarak HAdV'le nemsiz çevrelerde bulaşıcı özelliklerini birkaç hafta sonra bile koruyabilirler ve zarfsız virüs

olduklarından birçok dezenfektana karşı dirençlidirler. Yüzeylerin en az 2 dakika alkol solüsyonları (%85-90) veya 10 dakika sodyum hipoklorit ile muamelesi virüsleri inaktif etmek için etkilidir (Rutala ve ark., 2006; Lion, 2014). Yüzeylerin etkin dekontaminasyonu özellikle transplant ve yoğun bakım ünitelerinde immün supresif hastalara geçişi önlemek için her şeyden önemlidir (Calkavur ve ark., 2012; Lion, 2014). Hastane ortamında hastane ya da toplum tarafından edinilen ekzojen enfeksiyon, HAdV ile ilgili hastalığın oldukça nadir bir nedeni olmasına rağmen, hematoloji veya transplantasyon servislerinde ve göz kliniğinde enfeksiyonların ortaya çıkması, kapanmalara neden olarak belgelenmiştir (Jalal ve ark., 2005; Leruez-Ville ve ark., 2006; Mattner ve ark., 2008; Lion, 2014). Korunma önlemi olarak sadece sabun ve su ile rutin el yıkama uygulamasının bile diyarel hastalıkları %40 oranında azalttığı bulunmuştur (Curtis ve ark., 2003; Fewtrell ve ark., 2005; Luby ve ark., 2005; Anderson, 2010).

Tanı yöntemleri

Periferik kan, dışkı, idrar, BAL sıvısı, nazofarinjal aspirat ya da tükürük gibi etkilenen örneklerden HAdV saptanmasına yönelik geleneksel yaklaşımlar aslında antijen ve viral kültür tespiti için immunofloresan boyamayı kapsar (Ison, 2006; Kim ve ark., 2007; Echavarria, 2008; Lee ve ark., 2010; Lion, 2014). Bununla birlikte, duyarlılığın sınırlı olması ve viral kültür yöntemlerinin oldukça uzun sürmesi nedeniyle; rutin klinik tanıda bu metotlar genellikle PZR temelli tekniklere dayanan moleküler analiz yaklaşımları ile yer değiştirmiştir (Lankester ve ark., 2002; Lion ve ark., 2003; Ison, 2006; Lion, 2014). Üst düzey hassasiyet ve özgüllük nedeniyle moleküler testler, herhangi bir teşhis materyalindeki tüm HAdV tiplerinin eşit derecede etkili şekilde tespit edilmesini kolaylaştırmaktadır, PCR deneyleri standart bir tarama aracı haline gelmektedir (Matthes-Martin ve ark., 2011; Lion, 2014).

Tedavi

Hastalık kendini sınırladığı için tedavi için herhangi bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Dehidratasyon nadir ve genelde hafif olduğundan hastaların çoğuna oral rehidratasyon uygulanır. İmmünbaskın tedavi alanlarda adenovirüs varlığında destek tedavisine ek antiviral ilaçlar verilebilmektedir (Öztaş, 2014).

2.2. Viral Etkenlerin Bağırsak Florası Üzerine Etkileri

Bakterilerin, dışarıya atılmamak için mukozaya adezyonu şarttır. Bağırsak yüzeyindeki bakteriler arasında sürekli kolonizasyon yarışı bulunmaktadır. Adezyon pili veya fimbrialarıyla barsak epitelindeki resöptörlere tutunmalarıyla sağlanır. Patojen bakterilerin bağırsak yüzeyine tutunması veya viral etmenlerin epitel hücrelere girişi mukozada ve epitel hücrelerde hasara neden olur, koruyucu mekanizmalar inhibe olur ve intestinal bütünlük bozulur. Epitel hasar dışında ishalin neden olduğu hızlanmış intestinal geçişe de probiyotik kolonizasyonu da olumsuz etkilenmektedir. Bağırsak florasındaki denge bozulur, probiyotik bakteri çeşitliliği azalır, bağırsak baskın sınıfı değişir. Diyarede genellikle *Lactobacilli*, *Bacteroides*, *Bifidobacteria* azalırken fakültatif anaeroblar artmaktadır (Tanışman İşim, 2016).

2.3. Probiyotikler

Probiyotik kelimesi yunanca kökenlidir ve ‘yaşam için’ anlamına gelir. İlk defa 1960’larda kullanılmıştır. Probiyotikler yeterli miktarda bulduklarında konağın sağlığına yararlı aktivite gösteren canlı mikroorganizmalardır (Vandenplas, 2016). Bakteri veya maya olabilirler. En çok kullanılan bakteriyel probiyotikler laktobasiller ve bifidobakterilerdir. Bunların yanı sıra; *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacillus* spp. ve *Escherichia coli* de probiyotik olarak kullanılan bakterilerdir. Probiyotik olarak en çok kullanılan maya *Sacharomyces boulardii*’dir (Guarner ve ark., 2012; Szajewska ve ark., 2016).

İdeal olarak bir probiyotik cinsi, tür ve suş adlandırılması ile tanımlanmalıdır (Szajewska ve ark., 2016). Probiyotik ürünler; besin içeriği (yoğurt, kefir vs.), ilaç ya da diyet ek (kapsül, tablet ve toz) olarak ayarlanabilir (Sanders ve ark., 2013; Szajewska ve ark., 2016). Probiyotiklerin tarihi, Yunan ve Romanlar dönemine kadar uzanmaktadır (Gismondo ve ark., 1999; Huang ve ark., 2016).

Probiyotiklerin etkinliğine dair ileri çalışmalar ile çok sayıda rapor insan sağlığı ve refahı için probiyotiklerin yararlı olduklarını göstermiştir. Ayrıca potansiyel patojenik mikroorganizmaların sayısını azalttıkları ve gastrointestinal şişkinliği ve mide gazını düşürdükleri, bağırsak düzenini geliştirdikleri, immün sistemi ve deri fonksiyonlarını geliştirdikleri, sedir ağacı poleni alerjisine direnci arttırdıkları, DNA,

protein ve yağları oksidatif strese karşı korudukları ve vücut patojenlerini azalttıkları rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2015; Martin-Cabezas ve ark., 2016; Gruner ve ark., 2016; Huang ve ark., 2016).

2.3.1. Probiyotiklerde aranan özellikler

Ticari olarak üretilebilmeleri için probiyotiklerde aranan özellikler şu şekilde sıralamak mümkündür. Bağırsak florasını bozmadan patojenlerin üremesini inhibe etmelidirler. Konak için karsinogen, patojen ve toksik özellik göstermemelidirler. Asidik pH koşullarına dayanabilmeli ve safra tuzlarına karşı dirençli olmalıdırlar. Uygun şartlar sağlandığında konakta canlı kalabilmeli, bağırsak mukozasına tutunabilmelidirler. Antimikrobiyal maddeler üretebilmeli ve bu şekilde diğer patojenlere savaşmalıdırlar. Besin takviyesi ve gıda olarak güvenli şekilde kullanılabilmeli (Erdoğan, 2011) ayrıca kolay ve ekonomik bir şekilde üretilebilmelidirler (Öner, 2012). Tercihen hangi konakta kullanılacaksa o konak kaynaklı olmalı, mide-bağırsak bozukluklarına sebebiyet vermemeli, bağışıklık sistemini uyarabilmeli ve immün sistem elemanlarına karşı dayanıklı olmalıdır (Alp, 2008).

2.3.2. Probiyotiklerin etki mekanizması

Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine yararlı etkilerini şu şekilde sıralamak mümkündür; Laktoz intoleransına etkiler, kanser ve alerji önleyici etkiler, serum kolesterol seviyesini düşürücü mekanizmalar, immün sistemi uyarıcı ve destekleyici sistemler, bağırsak enfeksiyonlarını önleyici yetenekler, bağırsak florasını ve sindirimi düzenleyici mekanizmalar olarak sıralanabilir (Alp, 2008; Öner, 2012). Bu yararlı etkileri bağırsakta kolonize olup canlılıklarını korumaya çalışırken konağın sahip olmadığı, doğal olarak gerçekleştirdikleri bazı metabolik aktivitelerle sağlamaktadırlar.

Çizelge 1.2.'de bu etki mekanizmaları, Çizelge 1.3'te ise probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar verilmiştir.

Çizelge 1.2. Probiyotiklerin etki mekanizmaları (Leroy ve ark., 2008; Seçkin ve Baladura, 2011; Ceyhan ve Alıç, 2012; Mehrnia, 2013; Gülel, 2014)

Sağlığa Yararı	Etki Mekanizması
Kanser Önleyici Etki	Mutajenlerin bağlanması/inhibisyonu Prokarsinojenlerin aktif karsinojenlere dönüşümünün inhibisyonu Prokarsinojeni bakterilerin gelişiminin baskılanması Karsinojenlerin emiliminin azaltılması İmmün fonksiyonların artırılması Safra tuzu konsantrasyonu üzerine etki
İmmün Sistemin Düzenlenmesi	Beyaz kan hücrelerinin fagositik aktivitelerinin artırılması Enfeksiyon ve tümör oluşuuna karşı spesifik olmayan savunma mekanizmasının güçlenmesi Antijene spesifik immün yanıtı yardım Ig A üretiminin artırılması
Laktoz Sindirime Katkı	Bakteriyel β -galaktosidaz ile laktozun sindirimi
<i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonunun Tedavisi/Korunması	<i>H. pylori</i> inhibitörlerinin üretimi (laktikasit, bakteriyosinler gibi) <i>H. pylori</i> üreaz aktivitesinin azaltılması
Kolonnik Transit Süresinin Kısaltılması	Bakteriyel meabolit üretimi ile peristaltik hareket üzerine etki
Kalp hastalıklarının önlenmesi ve kan kolesterol seviyesine etki	Bakteriyel hücreler aracılığıyla kolesterolün asimilasyonu Bakteriyel asit hidrolazları ile safra tuzlarının dekonjugasyonu Bakteri duvarına kolesterol bağlanması Hepatik kolesterol sentezinin azaltılması ve/veya kolesterolün bakteriyel kısa zincirli yağ asitleri üretimi ile plazmadan karaciğere taşınması
Alerji	Antijenik maddelerin dolaşım sistemine geçişinin önlenmesi
Enterik patojenlere karşı direnç	Bağırsak flora popülasyonları üzerine etki Bağırsak mukozasında agregasyon ile diğer patojenlerin bağlanmasının önlenmesi Bağırsak ortamının patojenlere uygun olmayan koşullara değişimi (bakteriyosin, pH, kısa zincirli yağ asitleri) Bağırsak müsin üretimine etki ile patojenlerin tutunmasının engellenmesi

Çizelge 1.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar (Salminen ve ark, 1998; Tokatlı Demirok, 2014; Szajewska ve ark., 2016)

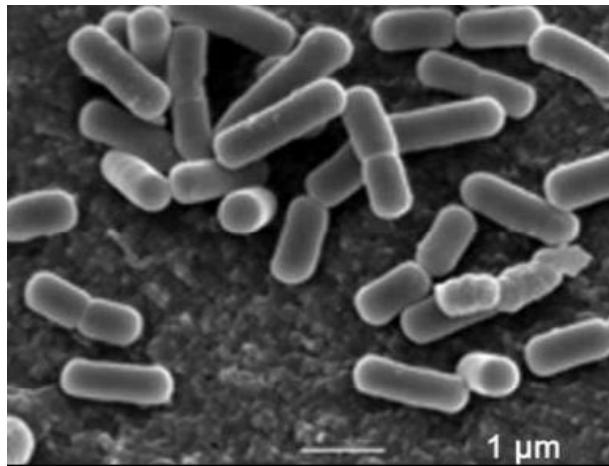
Mikroorganizma	Türler
Lactobacillus türleri	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgarius</i> , <i>lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus cellebious</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus curvatus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> ,
Bifidobacterium türleri	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium thermophilum</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i>
Bacillus türleri	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Bacillus lentus</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus coagulans</i>
Enterococcus türleri	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> ,
Streptococcus türleri	<i>Streptococcus cremoris</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus diacetylactis</i>
Bacteriodes türleri	<i>Bacteriodes capillus</i> , <i>Bacteriodes juis</i> , <i>Bacteriodes ruminicola</i> , <i>Bacteriodes amylophilus</i>
Mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsisi</i> <i>Saccharomyces boulardi</i>
Leuconostoc türleri	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ,
Propionibacterium türleri	<i>Propionibacteriums shermanii</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Pediococcus türleri	<i>Pediococcus cerevisiae</i> , <i>Pediococcus acidlactici</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>

2.3.3. *Lactobacillus* cinsi bakteriler

2.3.3.1. *Lactobacillus* cinsi bakterilerin genel özellikleri

Yüz yetmiş aşkın tür ve alt tür ile en geniş laktik asit bakteri cinsi olan laktobasiller, *Lactobacillaceae* familyasından *Lactobacillales* takımındaki *Bacilli* sınıfının *Firmicutes* bölümüne aittir (De Angelis, 2016). Laktobasiller fakültatif anaerob, spor oluşturmeyen, gram + bakterilerdir. Bazı türleri kokobasil olmakla birlikte genelde basil şeklindedirler. Gelişmek için amino asit, peptit, nükleik asit türevi vitamin, tuz, yağ asidi veya yağ asidi esterleri ve fermente edebilecekleri besin maddelerine ihtiyaçları vardır (Öner, 2012). Üreme sıcaklıkları 5-55 °C arası değişebilmekte olup optimum üreme sıcaklıkları 30-40 derecedir. Optimum pH'ları ise 5,5-6,2 arasındadır (Gülel, 2014; Tokatlı Demirok, 2014). Ayrıca %1-3 arasında laktik asit oluşturmak üzere pH'ı 3,2-3,5'e düşürdüklerinden aside dayanıklıdırlar (Öner, 2012). Katalaz ve oksidaz negatif sonuç veren bu bakterilere su ve toprakta hemen hemen hiç rastlanmamaktayken süt ve süt ürünü çalışılan yerlerde, bitkilerde, bitki atıklarında, insan ve diğer canlıların bağırsaklarında rastlanmaktadır (Şahin, 2012; Tokatlı Demirok, 2014).

Lactobacillus cinsi bakterilerin elektron mikroskobu incelemeleri (Resim 1.3.) sonucu hücre duvarı, sitoplazmik membran, ribozomlar ve nükleer elementler (plazmid ve kromozomlar) olmak üzere beş ana kısımdan oluştuğu gözlemlenmiştir (Sneath ve ark., 1986; Zoral, 2013).



Resim 1.3. Laktobasillerin elektron mikroskobu görüntüsü (Ghoneum ve Gimzewski, 2014)

Hücre duvarları; 20-40 nm kalınlığında olup N-asetilglükosamin ve N-asetilmuraminik asit gibi monomerlerden oluşan, su ve metabolitleri geçirebilen bir peptidoglikan tabakaya sahiptir. Çeperlerinde ayrıca hücre duvarının negatif yükünden ve antijenik karakterinden sorumlu teikoik asit, şekerler, proteinler ve nötr polisakkaritlerin yanı sıra proteaz enzimler de içerir (Sneath ve ark., 1986; Zoral, 2013).

Sitoplazmik membran; laktik asit bakterilerinin proteinleri kullanabilecekleri büyüklüklere getirdikleri yerdir ve gerekli enzimleri barındırır. Ayrıca fosfotransferaz enzimlerle aktif taşımada sitoplazmik membranda yapılmaktadır (Zoral, 2013).

Ribozomlar; laktik asit bakterilerinin ribozomları 50S büyük ve 30S küçük iki alt üniteden oluşan 70S tipindedir. Büyük alt birim 5S r-RNA ve 23S r-RNA ve yaklaşık 35 çeşit protein, küçük alt birim ise 16S r-RNA ve 25 protein içermektedir. LAB'ların ayırımında 16S r-RNA'nın değişen ve değişmeyen kısımlarından yararlanılmaktadır (Sneath ve ark., 1986; Zoral, 2013). Plazmidler; bu bakterilerin çoğu ekzopolisakkarit ve antimikrobiyal madde üretiminde rol alan en az bir plazmid içerir (Sneath ve ark., 1986; Zoral, 2013). DNA'daki %G+C düzeyi 49-51 arasında değişmekte olan *Lactobacillus*'ların genom büyüklüklerinin 2.0-2.3 Mbp arasında olduğu belirlenmiştir (Parker, 1983; Ebrahimi, 2013).

2.3.3.2. *Lactobacillus* cinsi bakterilerin karbonhidrat metabolizmaları

Laktik asit bakterileri karbonhidrat fermantasyonunda en çok laktik asit üretirler. İçinde sadece glukoz ve amonyum bulunan besiyerinde gelişemeyen laktik asit bakterileri ayrıca vitaminlerden bazılarına ve amino asitlere ihtiyaç duyarlar (Tokatlı Demirok, 2014). Laktozu fermente etme yeteneği yüksek olan *Lactobacillus*'lar ayrıca glukoz, fruktoz, galaktozu da kullanabilir (Krieg ve ark., 1984; Wood ve ark., 1995; Ebrahimi, 2013).

Laktik asit bakterilerinin glukozu fermente etme yollarına göre iki ana gruba ayrıldıkları bilinmektedir; homofermantatif ve heterofermantatif (Drinan ve ark., 1976; Zoral, 2013).

Homofermantatif;



Heterofermantatif;



Laktobasiller laktozu fermente etme tiplerine göre *Betabacterium*, *Streptobacterium* ve *Thermobacterium* olmak üzere üç gruba ayrılırlar (Tannock, 1999; Kılıç, 2001; Winn ve ark., 2006; Tokatlı Demirok, 2014). *Betabacterium* grubundakiler son ürün olarak laktik asit dışında asetik asit ve diğer organik asitleri, CO₂ ve etil alkolü üretirler. *Streptobacterium* grubundaki laktobasiller hegzoz şekerinden fermentasyonla yüksek oranda laktik asit üretirlerken, glukoz yokluğunda bazı türleri asetik asit, laktik asit, formik asit ve etil alkol üretir. *Thermobacterium* grubundakiler ise hegzoz şekerinden laktik asit üretirken pentoz şekeri ve glukonatları fermente edemezler (Tokatlı Demirok, 2014).

2.3.3.3. *Lactobacillus* cinsi bakterilerin probiyotik olarak önemli özellikleri

Laktik asit üretimi

Laktik asit bakterileri tarafından laktozun yıkımı sonucu oluşan ekşi tatta ve kokusuz organik asit olan laktik asitler kozmetik, gıda ve gıda dışı sanayi, ilaç, kimya sanayileri gibi çok sayıda alanda kullanılan önemli bir kimyasaldır (Calabia ve Tokiwa, 2007; Oshiro ve ark., 2009; Şahin, 2012 Zoral, 2013). Laktik asidin L(+) laktik asit ve D(-) laktik asit olmak üzere iki farklı optik izomeri vardır. L(+) laktik asitin daha hızlı yıkıma uğraması ve D(-) laktik asitin yüksek dozunun insan vücuduna zararlı olması sebebiyle L(+) laktik asitin kullanımı daha geniştir (Şahin, 2012; Zoral, 2013). Fermente süt, et ve bitki ürünlerinin üretiminde laktik asit üreten kültürlerin kullanımı ve fermentasyonla laktik asit oluşumu sonucu ürünlerin raf ömrü, tadı, kıvamı, kalitesi, aromasının iyileştiği, ek olarak laktik asidin keskin tadının yoğurt lezzetini arttırdığı belirlenmiştir (Erbaş ve ark., 2006; Hwanhlem ve ark., 2010; Şahin, 2012). Laktik asit fermentasyonu sonucu oluşan organik asitlerin

türleri ve miktarları tür, suş, kültür içeriği ve üreme koşullarına bağlı değişmektedir. Laktobasil türleri kok gruplarından daha yavaş asit üretirler ama asitli ortamlara toleransları daha fazladır bu nedenle laktik asit bakterileri arasında baskın tür olarak bilinirler. Ayrıca laktik asitin yanı sıra az miktarda da olsa etanol, formik asit, asetik asit, aromatik maddeler, ekzopolisakkaritler ve bakteriyosinler ürettikleri için pH'ın düşmesi, gıdalardaki kirliliğin azalması, mikrobiyal güvenliğin artması, raf ömrünün uzamasında etkili olurlar (Hwanhlem ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2011; Şahin, 2012).

Hidrojen peroksit (H₂O₂) üretimi

Hidrojen peroksit normalde antibiyotik olmamasına rağmen ortamda yüksek seviyede bulunduğu *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. ve *Clostridium* spp. gibi psikotrofik ve patojen mikroorganizmaların gelişimini inhibe etmektedir. Bu şekilde laktik asit bakterileri H₂O₂ üreterek gıda bozucu bakterilerin üremesini engellemekte ve raf ömrü uzun ürünlerin üretimine katkı sağlamaktadır (Campos ve ark., 2006; Heravi ve ark., 2011; Şahin, 2012).

Bakteriyosin üretimi

Bakteriyosinler protein ve peptit yapıda, üretimleri yüksek oranda plazmidler tarafından sağlanan antimikrobiyal maddelerdir. Özellikle *Streptococcus* ve *Lactobacillus* olmak üzere bütün laktik asit bakterilerinde bakteriyosin üretimi belirlenmiştir (Zoral, 2013). Gıda sanayinde yüksek oranda kullanılan *Lactobacillus* bakteriyosinlerine; Asidosin 8912, Asidophilusin A, Brevisin, Kazeisin 80, Kurvasin A, Gasserisin A, Helvetisin J, Helvetisin V-1829, Lactasin B, Lactasin F, Lactasin A, Laktosin 27, Laktosin S, Plantarisin A, Plantarisin B, Plantarisin S, Plantarisin T, Reuterisin 6, Reutrisiklin, Reuterin, Sakasin A ve Sakasin P örnek verilebilir (Settani ve Corsetti, 2008; Uymaz, 2009).

Lactobacillus cinsi bakterilerin antibiyotiklere dirençleri

Laktobasillerin probiyotik özellik gösteren türleri hidrojen peroksit, yağ asitleri, asetik asit, bakteriyosin ve laktik asit gibi antimikrobiyal maddeler üreterek bağırsakta istenmeyen organizmaların üreme hızını kontrol ederler ve bağırsak

mikroflorasının dengesinde önemli rol oynarlar (Ljungh ve Wadström, 2009; Şahin, 2012). Bu dengeyi ürettikleri laktik asit ve asetik asit gibi maddelerin mide bağırsak yolundaki pH'yı düşürmesi sonucu patojenlere karşı bakterisidal veya bakteriyostatik özellik göstererek sağlarlar (Şahin, 2012). Bakterilerin bağırsakta hayatta kalabilmelerinde besinle veya ilaç kullanımıyla gelen antibiyotiklere direnç gösterebilmeleri önemli bir faktördür. Yapılan bazı çalışmalarda *Lactobacillus* türlerinin genel olarak kanamisin, siprofloksasin, gentamisin, sefoksitin, streptomisin, teikoplanin, vankomisin, kotrimoksazol, efoksitin ve penisiline karşı dirençli oldukları gözlemlenmiştir (Danielsen ve ark., 2003; Delgado ve ark., 2007; Şahin, 2012). 67 sağlıklı bebekte yapılan başka bir çalışmada izole edilen bazı *Lactobacillus* suşlarının (*L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. salvarus*, *L. fermentum*) ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin, eritromisin, sefalotin, kloramfenikol ve rifampisine duyarlıyken, vankomisin ve basitrasine dirençli oldukları belirtilmiştir (Kirtzalidou ve ark., 2011; Tokatlı Demirok, 2014). Delgado ve ark. (2005) ise insandan izole ettikleri *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* ve *L. brevis*'in bazı suşlarının klindamisin, vankomisin ve eritromisine direnç gösterdiklerini tespit etmiştir (Tokatlı Demirok, 2014).

Epitel yüzeye tutunmaları, EPS üretimleri ve agregasyon yetenekleri

Probiyotik bakterilerin en önemli özelliklerinden biri bağırsak yüzeyine adezyon yeteneğidir. Ekzopolisakkarit (EPS) bakterilerin yüzeyindeki ekzosellüler polimerdir ve probiyotiklerde EPS üretimi bağırsak yüzeyine kolonizasyonun devam edebilmesi için önemlidir. EPS üretiminin kolonizasyonu sağlamak dışında kolesterol düşürücü ve immün sistemi uyarıcı etkisi de vardır (Şahin, 2012). Yapılan bir çalışmada *Lactobacillus* suşlarından en çok *L. panis*, *L. acidophilus*, *L. frumenti*, *L. reuteri*, ve *L. pontise*'nin EPS ürettiği gözlemlenmiştir (Tieking ve ark., 2003; Şahin, 2012). Adezyon yeteneğini sağlayan hücre duvarı bileşenlerine örnek olarak teikoik asit ve lektin verilebilir (Ambrosini ve ark., 1998; Zoral, 2013). Laktobasillerin tutunmasında lipotekoik asidin etkili olduğu ve farklı türleri arasında farklı tutunma özellikleri olduğu gözlemlenmiştir (Şahin, 2012).

Adezyonun yanında *Lactobacillus* spp. türlerinin agregasyon yeteneklerinin diğer patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engellediği bilinmektedir (Tokatlı

Demirok, 2014). Agregasyon toplanma ya da kümeleşip bir araya gelmedir. Agregasyon iki farklı türe ait bakterilerin birbirine tutunması olan koagregasyon ve aynı türün kendi içinde tutunması olan otoagregasyon olarak ikiye ayrılabilir ve *Lactobacillus* türlerinin agregasyon/koagregasyon yetenekleri ve tutunma yetenekleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu söylenmektedir (Collado ve ark., 2008; Şahin, 2012).

Kolesterol giderimi

Kolesterol tüm hücre zarlarının bileşenidir ve safra tuzları, D vitamini ve steroid hormonların öncülüdür. Yiyeceklerden de alınır vücut tarafından da sentezlenir. Kolesterol safra içine alınarak atılmak üzere bağırsağa taşınır. Bağırsaktaki kolesterolün bir miktarı atılmadan bakterilerce indirgenmiş türevleri olan koprostanol ve kolestanole değiştirilir (Mehrnia, 2013). *Lactobacillus* spp. türlerini içeren probiyotik ürünlerin kandaki yüksek kolesterolü azalttığına dair pek çok çalışma yapılmıştır (Tokatlı Demirok, 2014). Bakterileri bunu sağlamak için safra tuzu hidrolaz (BSH) enzimini kullanır ve safra tuzlarını dekonjuge ederler. Bu dekonjugasyon kolesterolün bağırsaktan daha az emilimine yol açar, karaciğere dönen safra asidi miktarını azaltır ve bu şekilde karaciğerdeki safra üretimini artırır. Bağırsakta meydana gelen asidik ortamla kolesterolün çökelediği ve serum kolesterol seviyesinin azalmasına yardım ettiği düşünülmektedir (Corzo ve Gilliland, 1999; Mehrnia, 2013).

Yararları ve kullanım alanları

Karbonhidrat ve pirüvat metabolizmaları, proteoliz ve amino asit katabolizması gibi yollar gıda biyoteknolojisinde çok önemlidir (Gobbetti ve ark., 2005; Giraffa ve ark., 2010; De Angelis, 2016). Fermente gıdaların tat, doku ve besin değerlerine katkıda bulunan diğer metabolik aktivitelerin yanı sıra laktik asit fermentasyonu süresince olan rastgele asidifikasyon, bozulmayı önler ve gıdanın raf ömrünü uzatır (Gaspar ve ark., 2013; De Angelis, 2016). Geleneksel olarak laktobasilli fermente süt, maya, et, sebze ve fonksiyonel yiyeceklerin üretiminden sorumludur ve biyoaktif bileşenlerle antimikrobialeri sentezlemek için ya da probiyotik olarak kullanılırlar (Gobbetti ve ark., 2005).

Son on yıldır mikrobiyal genomları, proteomları ve metabolomları çözümlmek ile mikroplar arası ve/veya mikroplarla-insan ve hayvan hücreleri arası gerçekleşen metabolik etkileşimleri belirlemek için yüksek verimli teknolojilerin kullanımı; laktobasillerin yüksek değerli metabolitlerin üretilmesi için bir hücre fabrikası olduğu iddiasında temel alınır (Gaspar ve ark., 2013).

Günümüze kadar *Lactobacillus* suşlarının genomik dizilemesi için önemli gelişmeler gerçekleştirilmiştir (Kasım 2015), 78 laktobasil genomu tamamen dizilenmiştir ya da genom dizilemeleri devam etmektedir (De Angelis, 2016). *Lactobacillus* spp. suşlarının genomları 1,8 ve 3,3 mb arasında uzanır, *Lactobacilli* tarafından işgal edilen çok çeşitli niş bunu düşündürmüştür (sebze ve meyveler, tahıllar, süt ve et ürünleri, insan ve hayvan mikrobiyotası).

Karşılaştırmalı genom analizlerinin gösterdiğine göre spesifik nişlere adaptasyon metabolik sadeleştirmeye eğilim ile ilişkilidir (Cai ve ark., 2009; Goh ve ark., 2009). Çoğunlukla insan veya hayvan gastrointestinal sisteminde bulunan türler (örneğin; *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*) midenin sağ kalımına katkıda bulunan ve intestinal mukoza ile etkileşimi düzenleyen genetik özellikler göstermişlerdir. Bunun aksine değişik nişlerden izole edilen türler (örneğin; *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rossiae* ve *Lactobacillus rhamnosus*) en büyük kromozom boyutuna sahiptir ve geniş sayıda düzenleyici ve taşıyıcı fonksiyonları içerir (Plumed-Ferrer ve ark., 2008). Laktobasil genomik özellikleri hakkındaki bilgiler, tür ve/veya suş özgün özelliklerinin tanımlanmasını kolaylaştırır, ancak metabolik aktiviteleri ayrıca çevre tarafından uygulanır.

Laktobasil sıkça yapısal ve taşıyıcı proteinlerin, enzimlerin ve diğer metabolik proteinlerin yollarının değişimini uyaran kimyasal ve fiziksel çevre değişimlerine maruz kalır (De Angelis, 2016). Genetik bilgi mikrobiyal potansiyelin göstergesi iken çevresel baskı ve protein sentezi arasında bağ kuran fonksiyonel proteomik, gelişmiş fermentasyonlar ve probiyotik formülleri için sırasıyla özel gıda matrisleri ve insan uygulamaları hedefleyen stratejiler dizayn etmeye olanak tanır (Plumed-Ferrer ve ark., 2008). Ticari amaçla yaygın olarak kullanılan bazı *Lactobacillus* spp. suşları Çizelge 1.4.'te verilmiştir.

Çizelge 1.4. Ticari olarak kullanılan *Lactobacillus* suşları (Gülel, 2014)

Probiyotik suşlar	Üretici
<i>Lactobacillus fermentum</i>	Urex, Kanada
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	Nestle, İsviçre
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Probi AB, İsveç
<i>Lactobacillus reuteri</i>	BioGaia, İsveç
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Valio, Finlandiya
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Urex, Kanada
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Probi AB, İsveç

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırmanın yeri

Bu araştırma Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji / Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Örneklerin temini

Araştırmada kullanılan gastroenterit tanısı konmuş pediatrik hastaların gayta örnekleri 1 Eylül 2012 ve 31 Ağustos 2013 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun (2012/87) kararıyla elde edilmiştir. Örnekler Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında -80°C 'de muhafaza edilmiştir. Laboratuvarımızda yapılan önceki çalışmalarda ELISA yöntemi ile Rotavirüs pozitif belirlenen 18 adet, Adenovirüs pozitif belirlenen 17 adet, hem Adenovirüs hem de Rotavirüs pozitif belirlenen 2 adet ve negatif olarak belirlenen 14 adet olmak üzere toplam 51 örnek seçilerek çalışma yürütülmüştür. Çalışmamızda *Lactobacillus plantarum* DSM 20174 suşu karşılaştırma amacı ile kullanılmıştır.

3.1.3. Araştırmada kullanılan besiyerlerinin hazırlanışı

52,2 g/l tartılan MRS Broth (Merck) besiyeri distile su ile 1 Lt'ye tamamlanmıştır. pH metrede pH'ı $6,8 \pm 0,02$ ayarlanmış ve 5 ml'lik deney tüplerine bölünmüştür. MRS Agar besiyeri hazırlamak için %1,5 olacak şekilde agar agar eklenmiştir ve besiyerleri otoklavda 121°C 'de 15 dk steril edilmiştir.

3.2. Metot

3.2.1. *Lactobacillus spp* izolasyonu ve muhafazası

Örneklerden laktobasil suşlarının izolasyonu için kültür yöntemi kullanılmıştır. MRS Broth (pH: $6,8 \pm 0,02$) besiyerine 2 paralel olmak üzere %10 PBS ile sulandırılmış gayta örneklerinden 100 µl ekilip, 37°C 'de, anaerobik ortamda 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Anaerobik ortam Anaerocult® C (Merck) kiti ile sağlanmıştır.

İnkübasyon sonrası aktifleştirilen kültürlerin preparatları hazırlanıp gram boyama yöntemi ile mikroskopik olarak incelenmiştir. Gram pozitif basil ve kokobasil gözlemlenen kültürlerden MRS Agar (pH:6,8±0,02) besiyerinde çizgi ekim yapılmıştır ve 37°C’de, anaerobik ortamda 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Çizgi ekim yapılan petriyelerden laktobasil morfolojisine benzer morfoloji gösteren koloniler seçilerek MRS Broth besiyerine aktarılmıştır. 37°C’de, anaerobik ortamda 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası aktif kültürlerin preparatları hazırlanıp gram boyama uygulanarak mikroskop altında incelenmiştir ve gram pozitif basil ve kokobasil morfolojisindeki saf suşlar stok alınmak üzere 2. aktifiğe alınmıştır. 37°C’de, anaerobik ortamda 16-18 saat inkübasyona bırakılan kültürlerin gram boyama uygulanan preparatlarının mikroskopik inceleme sonucu saf olanları stoğa alınmıştır. Stoğa almak için aktif kültürlerden 400 µl alınıp otoklavda steril edilmiş 600 µl gliserol içeren ependorf tüplerine eklenmiş ve vortekslenmiştir. Ependorfların ağzaları parafilmleli -80°C’de muhafaza edilmiştir.

3.2.2. *Lactobacillus* spp. identifikasyonu

3.2.2.1. Klasik identifikasyon

Lactobacillus suşlarının identifikasyonu için klasik ve biyokimyasal identifikasyon yöntemlerinden yararlanılmıştır. Bakterilerin koloni morfolojisi gözlemlenmiş, gram boyamaya tepkileri ve mikroskop morfolojilerine bakılmıştır.

3.2.2.2. API testi

Klasik identifikasyon yöntemleri dışında izole edilen *Lactobacillus* spp. cinsi bakterilerin identifikasyonları için API 50 CH (API Sistem, Bio-Merieux, France) testi uygulanmıştır.

Bu test için kullanılan API kitleri bakteriye özgündür. API® 50 CH/CHL (API Sistem, Bio-Merieux, France) laktik asit bakterilerinin karbonhidrat metabolizmalarını belirlemek için kullanılan bir sistemdir. API® 50 CH şeritleri 1’i kontrol (substratsız) 49’u substrat içeren 50 mikrotüp içerir. Bu substratlar karbonhidrat ailelerine ve heterosidler, polialkoller ve uronik asitler gibi türevlerine aittir. API® 50 CH içeriği çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. API® 50 CH test içeriği

Mikrotüp	Karbonhidratlar	
0	-	Kontrol
1	GLY	Gliserol
2	ERY	Eritritol
3	DARA	D-Arabinoz
4	LARA	L-Arabinoz
5	RIB	D-Riboz
6	DXYL	D-Ksiloz
7	LXYL	L-Ksiloz
8	ADO	D-Adonitol
9	MDX	Metil-βD-Ksilopiranosit
10	GAL	D-Galaktoz
11	GLU	D-Glukoz
12	FRU	D-Fruktoz
13	MNE	D-Mannoz
14	SBE	L-Sorboz
15	RHA	L-Rhamnoz
16	DUL	Dulsitol
17	INO	Inositol
18	MAN	D-Manitol
19	SOR	D-Sorbitol
20	MDM	Metil-αD-Mannopiranosit
21	MDG	Metil-αD-Glukopiranosit
22	NAG	N-Asetilglukozamin
23	AMY	Amigdalın
24	ARB	Arbutin
25	ESC	Eskulin
26	SAL	Salisin

Çizelge 3.1. API® 50 CH test içeriği (Devam)

Mikrotüp	Karbonhidratlar	
27	CEL	D-sellebiyoz
28	MAL	D-Maltoz
29	LAC	D-Laktoz (sığır kökenli)
30	MEL	D-Melibiyoz
31	SAC	D-Sakkaroz (sükroz)
32	TRE	D-Trehaloz
33	INU	Inulin
34	MLZ	D-Melezitoz
35	RAF	D-Raffinoz
36	AMD	Amidon (nişasta)
37	GLYG	Glikojen
38	XLT	Ksilitol
39	GEN	Gentiobioz
40	TUR	D-Turanoz
41	LYX	D-Liksoz
42	TAG	D-Tagatoz
43	DFUC	D-Fukoz
44	LFUC	L-Fukoz
45	DARL	D-Arabitol
46	LARL	L-Arabitol
47	GNT	Potasyum glukonat
48	2KG	Potasyum 2-ketoglukonat
49	5KG	Potasyum 5-ketoglukonat

İki kere aktifleştirilmiş kültürler 3000 rpm'de 5 dk santrifüjlenmiş ve peletler 2 ml steril besiyerinde çözülmüştür. Bu kültürlerden API kitindeki 2 ml'lik mediumlara eklenmiştir. Yoğunluk 2 ml'lik mediumdan 5 ml'lik mediuma yavaş yavaş eklenerek

2 McFarlanda göre ayarlanmıştır. Eklenen miktar ölçülmüştür. Ölçülen miktarın 2 katı kadar miktar indikatörlü 10 ml'lik mediuumlara eklenmiş vortekslenmiştir. Yoğunluğu ayarlanan indikatörlü mediumdaki kültürler kuyulara ekilmiş, anaerobik ortamda 37⁰C'de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. 24. ve 48. saatlerde renk değişimleri gözlemlenmiştir.

3.2.3. Probiyotik özellik tayini

İzole edilen ve identifikasyonları yapılan laktobasil suşlarının probiyotik özelliklerinin incelenmesi için çeşitli biyokimyasal testlere başvurulmuştur. Bu amaçla; safra tuzlarına direnç, farklı asidik ortamlara direnç, EPS üretiminin ölçümü, çeşitli patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite tayini ve antibiyotiklere karşı direnç testleri uygulanmıştır.

3.2.3.1. EPS üretimi tayini

EPS üretim tayininde Valerie ve ark. (1999)'nın metodu kullanılmıştır. Aktif *Lactobacillus* spp. suşlarının 600 nm dalga boylu spektrofotometride OD değerleri 0,600'e ayarlanmış ve MRS besiyerine %2 oranında ekilerek 37⁰C'de anaerobik ortamda 24 saat inoküle edilmiştir. 24 saat sonra aktif kültürlerden 1 ml steril ependorflara alınmıştır. 96⁰C' de 10-15 dk kaynatılmış ve daha sonra oda sıcaklığına ininceye kadar soğumaya bırakılmıştır. 1 ml örnek üzerine yüzde 17 oranında %85'lik TCA eklenmiş 13 000 rpm'de 25 dk santrifüj edilmiştir. Süpernatantlar yeni ependorflara alınmış ve eşit hacimde etanol eklenerek tekrar santrifüj edilmiştir. Peletlerin üzerine 2. kez etanol eklenerek örnekler çözülmüştür. Çözünen örnekler presipite edilmek için tekrar santrifüj edilmiştir. Presipite örnekler 1ml d H₂O'da çözülmüş ve EPS miktarının belirlenmesi için Dubois ve ark. (1956)'nın fenol-sülfirik asit metodundan yararlanılmıştır.

Fenol-sülfirikasit metodu

Örneklerin üzerine 0,5 ml fenol ve 5 ml saf sülfirik asit eklenmiş ve 10 dk oda ısısında bekletilip iyice karıştırılmıştır. Karıştırılan örnekler 30⁰C'de 15-20 dk bekletilmiş optik yoğunlukları 490 nm'ye ayarlı spektrofotometrede ölçülmüştür.

EPS üreti miktarını belirlemek için 5-100 mg/L arasında değişen glikoz çözeltileri kullanılarak standart eğri çıkarılmıştır.

3.2.3.2. Asitliğe direnç ölçümü

Laktobasillerin asidik ortamda üreme miktarlarının belirlenmesi için pH:2, pH:3, pH:6,8 (kontrol) ve pH:8 ayarlanan MRS besiyerleri hazırlanmıştır. İki kere aktifleştirilmiş *Lactobacillus* spp. suşları ($OD_{600}=0,600$ ayarlanarak) paralelli olmak üzere farklı pH'lardaki 5 ml'lik MRS besiyerlerine %2 oranında ekilmiş ve 37°C'de anaerobik ortamda 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra kültürlerin yoğunluğu 600 nm dalga boyuna ayarlanmış spektrofotometrede ölçülmüştür.

3.2.3.3 Safra tuzlarına direnç ölçümü

Probiyotikler için karaciğerden gelen safra tuzlarına direnç gösterip bağırsakta tutunmaya devam edebilmek önemli bir kriterdir. İzole edilen suşların safra tuzlarına dirençlerinin belirlenmesi için %0 (kontrol); %0,15, %0,2 ve %0,3 safra tuzu içeren MRS besiyerleri hazırlanmış, iki kere aktifleştirilmiş *Lactobacillus* spp. suşları ($OD_{600}=0,600$ ayarlanarak) paralelli olarak farklı safra konsantrasyonlarındaki 5 ml'lik MRS besiyerlerine %2 oranında ekimiştir. 37°C'de 24 sa anaerobik inkübasyon sonrası kültürlerin yoğunluğu spektrofotometrede (600 nm) ölçülmüştür.

3.2.3.4. Antibiyotik direnç testleri

Disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. İki kere aktifleştirilmiş *Lactobacillus* spp. kültürlerinin 600 nm dalga boyunda OD değerleri 0,600'e ayarlanmıştır. Kültürlerden Müller-Hinton Agar besiyerlerine 100'er µl yayma ekim ile paralelli olarak ekilmiş ve antibiyotik diskler (penisilin G, vankomisin, kloramfenikol, azitromisin, tetrasiklin, ampisilin, gentamisin, klindomisin, eritromisin, amikasin) yerleştirilmiştir. 37°C'de 24 saat anaerobik inkübasyon sonrası oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülmüştür.

3.2.3.5. Antimikrobiyal aktivite tayini

Suşların antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. İki kere aktifleştirilmiş *Lactobacillus* spp. suşları ve *E.coli* (ATCC

25922) kùltürlerinin 600 nm'de OD değerleri 0,600'e ayarlanmıştır. *E.coli* kùltürü Müller-Hinton Agar besiyerlerine yayma ekim ile 100 µl paralelli olarak ekilmiş ve Watmann No:4 filtre kağıtlarından hazırlanan steril diskler yerleştirilmiştir. 15 µl *Lactobacillus* spp. suşları hazırlanan steril disklere ekilmiş ve 37⁰C'de 24 saat anaerobik ortamda inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra inhibisyon zon çapları ölçölmüştür.

3.2.4. İstatistiksel analiz

Tüm çalışmalarda iki farklı paralelin ortalaması verilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago) programı kullanılmıştır. One-way ANOVA korelasyonuna göre, susların EPS üretimi-farklı pH'lara direnç, EPS üretimi- safra toleransı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

4.ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

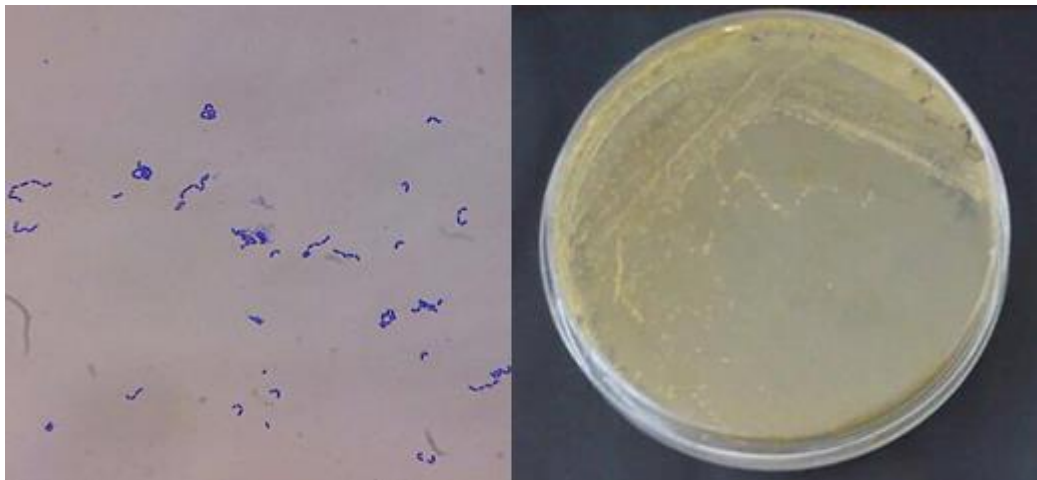
4.1.Gayta Örneklerinden *Lactobacillus* spp. İzolasyonu

Bu çalışma kapsamında *Lactobacillus* spp. izole edilmek amacıyla 14'ü viral negatif, 18'i Rotavirüs pozitif, 17'si Adenovirüs pozitif ve 2'si hem Rotavirüs hem de Adenovirüs pozitif olmak üzere 51 adet gastroenterit tanısı konmuş 0-5 yaş arası çocuk gaytası kullanılmıştır. 51 örnekten toplam izole edilen suş sayısı 7'dir. Bu suşların 1 tanesi viral negatif hastalardan, 6 tanesi rotavirüs pozitif hastalardan izole edilmiştir. İzole edilen temiz suşlar Çizelge 1.4'te verilmiştir. Adenovirüs pozitif örneklerden *Lactobacillus* spp. izole edilememiştir.

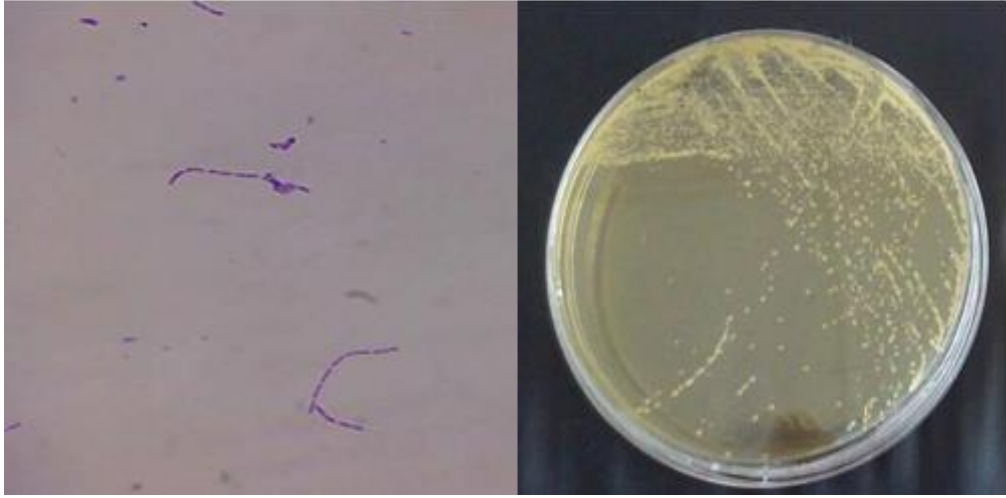
Çizelge 4.1. İzole edilen saf suşların kodları

Örnekler	Viral ajan varlığı
66a	Negatif
87a	Rotavirüs pozitif
87b	Rotavirüs pozitif
182a	Rotavirüs pozitif
182b	Rotavirüs pozitif
183a	Rotavirüs pozitif
209a	Rotavirüs pozitif

4.2.İzole Edilen Suşların Işık Mikroskobu Ve Koloni Görüntüleri



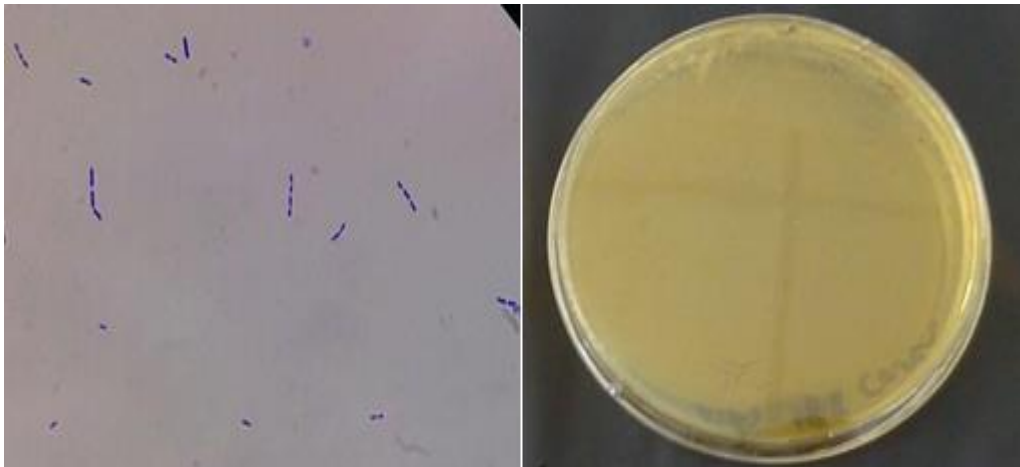
Resim 4.1. HL-66a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)



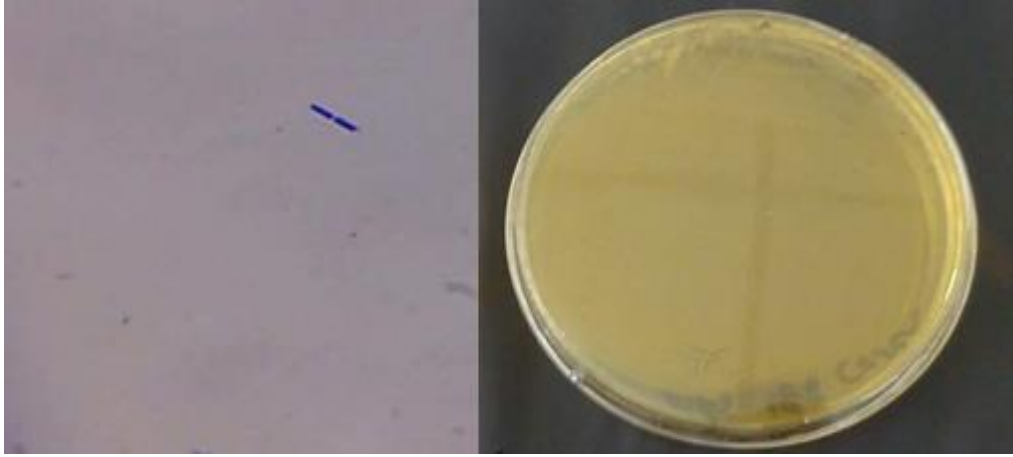
Resim 4.2. HL-87a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)



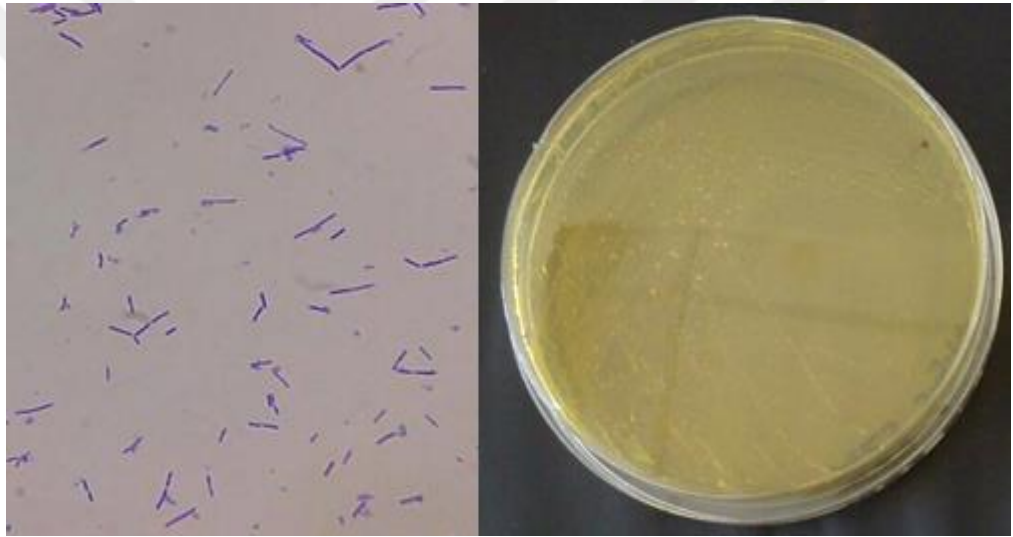
Resim 4.3. HL-87b suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)



Resim 4.4. HL-182a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)



Resim 4.5. HL-182b suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)



Resim 4.6. HL-183a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)



Resim 4.7. HL-209a suşunun ışık mikroskobu (sol) ve koloni görüntüsü (sağ)

4.3. İzole Edilen Suşların API 50 CH İdentifikasyon Sonuçları

API 50 CH testi uygulanan 7 *Lactobacillus* spp. suşunun test sonuçları (Çizelge 4.2), 0., 24. ve 48. saatlerdeki renk değişimleri (Çizelge 4.3) ve identifikasyon sonucu (Çizelge 4.4) aşağıdaki verilmiştir.

Çizelge 4.2. API test sonuçları

Mikrotüp	Karbonhidrat	66a	87a	87b	182a	182b	183a	209a
0	-	-	-	-	-	-	-	-
1	GLY	-	±	±	-	-	-	-
2	ERY	-	-	-	-	-	-	-
3	DARA	-	-	-	-	-	-	-
4	LARA	+	+	±	+	+	+	+
5	RIB	+	+	+	+	+	+	+
6	DXYL	-	-	-	-	-	-	-
7	LXYL	-	-	-	-	-	-	-
8	ADO	-	-	-	-	-	-	-
9	MDX	-	-	-	-	-	-	-
10	GAL	+	+	+	+	+	+	+
11	GLU	+	+	+	+	+	+	+
12	FRU	+	+	+	+	+	+	+
13	MNE	+	+	+	+	+	+	+
14	SBE	-	-	-	-	-	-	-
15	RHA	-	-	-	-	-	-	±
16	DUL	-	-	-	-	-	-	-
17	INO	-	-	-	-	-	-	-
18	MAN	+	+	+	+	+	+	+
19	SOR	+	+	+	+	+	+	+

+ pozitif, - negatif, ± yalancı pozitif

Çizelge 4.2 . API test sonuçları (devam)

Mikrotüp	Karbonhidrat	66a	87a	87b	182a	182b	183a	209a
20	MDM	+	+	±	+	+	+	+
21	MDG	±	+	+	±	±	+	+
22	NAG	+	+	+	+	+	+	+
23	AMY	+	+	+	+	+	+	+
24	ARB	+	+	+	+	+	+	+
25	ESC	-	-	-	-	-	-	-
26	SAL	+	+	+	+	+	+	+
27	CEL	+	+	+	+	+	+	+
28	MAL	+	+	+	+	+	+	+
29	LAC	+	+	+	+	+	+	+
30	MEL	+	+	+	+	+	+	+
31	SAC	+	+	+	+	+	+	+
32	TRE	+	+	+	+	+	+	+
33	INU	-	-	-	-	-	-	±
34	MLZ	+	+	+	+	+	+	+
35	RAF	+	+	-	+	+	+	±
36	AMD	±	-	-	-	-	-	-
37	GLYG	±	-	-	-	-	-	-
38	XLT	±	-	-	-	-	-	-
39	GEN	+	+	+	±	±	+	±
40	TUR	+	+	+	+	+	+	+
41	LYX	-	-	±	-	-	-	-
42	TAG	-	+	+	+	-	+	+
43	DFUC	-	-	-	-	-	-	-

+ pozitif, - negatif, ± yalancı pozitif

Çizelge 4.2. API test sonuçları (devam)

Mikrotüp	Karbonhidrat	66a	87a	87b	182a	182b	183a	209a
44	LFUC	-	-	-	-	-	-	-
45	DARL	-	-	-	-	-	-	-
46	LARL	-	-	-	-	-	-	-
47	GNT	±	±	-	±	±	±	±
48	2KG	-	-	-	-	-	-	-
49	5KG	-	-	-	-	-	-	-

+ pozitif, - negatif, ± yalancı pozitif

API testi sonucu kuyularda oluşan sarı renkler ekilen suşun renk değişimi olan mikrotüpteki substratı fermente edebildiği sonucunu vermektedir. Sarı renk değişimi pozitif (+), ara renk değişimi yalancı pozitif (±) ve renk değişiminin olmaması negatif (-) sonuç olarak değerlendirilmiştir.



Resim 4.8. HL-66a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri



Resim 4.9. HL-87a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri



Resim 4.10. HL-87b suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri



Resim 4.11. HL-182a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri



Resim 4.12. HL-182b suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri



Resim 4.13. HL-183a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri



Resim 4.14. HL-209a suşunun 0., 24., ve 48. saatlerdeki renk değişimleri

API 50 CH testi sonunda elde edilen veriler API Web yazılımı kullanılarak analiz edildi. Yedi suşun da identifikasyon sonucu *Lactobacillus plantarum* olarak belirlendi. Benzerlik yüzdeleri Çizelge 4.2’de verilmiştir.

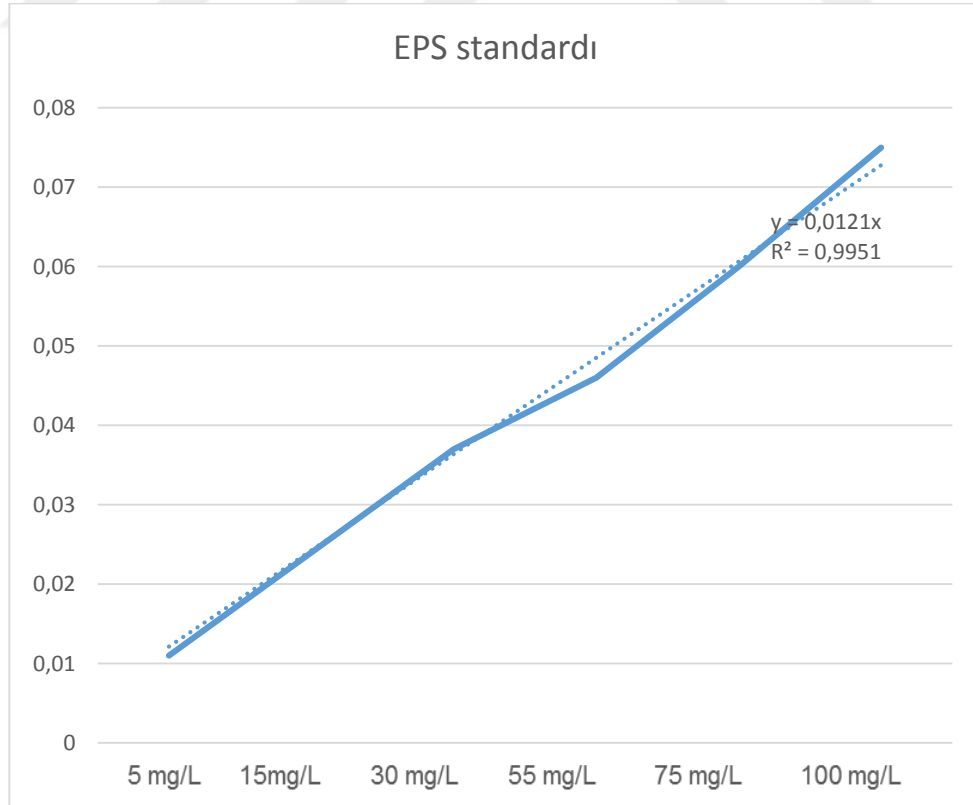
Çizelge 4.3. API sonuçları

Suşlar	API sonuçları (% Benzerlik oranları)
66a	<i>Lactobacillus plantarum</i> (%99,9)
87a	<i>Lactobacillus plantarum</i> (%99,8)
87b	<i>Lactobacillus plantarum</i> (%98,9)
182a	<i>Lactobacillus plantarum</i> (%99,9)
182b	<i>Lactobacillus plantarum</i> (%99,9)
183a	<i>Lactobacillus plantarum</i> (%99,9)
209a	<i>Lactobacillus plantarum</i> (%99,3)

4.4. İzole Edilen Suşların Probiyotik Özellikleri

4.4.1. İzole edilen suşların EPS üretim miktarlarının ölçümü

EPS üretim miktarı ölçümünde kullanılan olan glikoz standart eğrisi (Şekil 4.1) ve örneklerin EPS üretimleri (Çizelge 4.4) aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.1. Glikoz standartları eğrisi

Çizelge 4.4. *Lactobacillus* spp. suşların EPS Üretim miktarları

Suşlar	EPS üretim miktarları (mg/L)
<i>L. plantarum</i> 66a	5,54
<i>L. plantarum</i> 87a	9,17
<i>L. plantarum</i> 87b	7,93
<i>L. plantarum</i> 182a	-
<i>L. plantarum</i> 182b	50,33
<i>L. plantarum</i> 183a	4,13
<i>L. plantarum</i> 209a	9,01
<i>L. plantarum</i> DSM 20174	132,0 ±5,0

Çalışılan 7 *Lactobacillus plantarum* suşu içerisinde en yüksek EPS üretimi gösteren suş 182b iken, 182a suşunda EPS üretimi saptanamamıştır. İzole ve identifiye edilen suşlar ile iki farklı zaman aralığında yapılan EPS üretim kapasitesi belirleme çalışmalarında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle istatistiksel olarak standart sapma hesaplanamamıştır.

4.4.2. İzole edilen suşlarının asitliğe direnci

Yedi suşun pH:2, pH:3, pH:6,8 (kontrol) ve pH:8 MRS besiyerlerindeki canlılık ölçümleri aşağıdaki çizelgedeki gibidir.

Çizelge 4.5. *Lactobacillus* spp. suşların farklı asidik ortamlardaki canlılık ölçümleri

Suşlar	pH:6,8 (kontrol)	pH:2,0	pH:3,0	pH:8,0
<i>L. plantarum</i> 66a	2,33 ±0,00	0,11 ± 0,08	0,02 ± 0,01	2,25 ±0,01
<i>L. plantarum</i> 87a	2,33 ±0,08	0,07 ± 0,11	0,04 ± 0,00	2,27 ±0,20
<i>L. plantarum</i> 87b	2,33 ±0,36	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	2,81 ±0,03
<i>L. plantarum</i> 182a	2,44 ±0,17	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	2,41 ±0,06
<i>L. plantarum</i> 182b	2,50 ±0,03	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,01	1,25 ±0,04
<i>L. plantarum</i> 183a	2,46 ±0,02	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	2,53 ±0,02
<i>L. plantarum</i> 209a	2,22 ±0,02	0,02 ±0,00	0,03 ± 0,02	2,26 ±0,10
<i>L. plantarum</i> DSM 20174	3,52 ± 0,50	0,24 ± 0,20	0,38 ± 0,10	3,46 ±0,34

Farklı asidik ortamlardaki canlılık ölçümlerine göre yedi *Lactobacillus plantarum* suşunun da pH:2'de canlılık gösterebildiği belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde, suşların EPS üretimleri ile farklı asidik ortamlardaki direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durumun EPS üretim kapasitesindeki dalgalanmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.4.3. İzole edilen suşlarının safra tuzlarına toleransı

Yedi suşun safrasız besiyerinde ve %0,15; %0,2 ve %0,3 safıralı besiyerlerindeki canlılık ölçümleri Çizelge 4.6'da ki gibidir.

Çizelge 4.6. *Lactobacillus* spp. suşlarının farklı konsantrasyonlarda safıralı besiyerinde canlılık ölçümleri

Suşlar	Kontrol (Safırasız)	%0,15 Safıralı	%0,20 Safıralı	%0,30 Safıralı
<i>L. plantarum</i> 66a	2,33 ±0,00	2,04 ±0,04	2,04 ±0,02	2,09 ±0,08
<i>L. plantarum</i> 87a	2,33 ±0,08	1,97 ±0,05	1,96 ±0,01	1,96 ±0,10
<i>L. plantarum</i> 87b	2,33 ±0,36	1,89 ±0,01	1,93 ±0,01	1,99 ±0,07
<i>L. plantarum</i> 182a	2,44 ±0,17	2,02 ±0,00	2,01 ±0,01	1,86 ±0,26
<i>L. plantarum</i> 182b	2,50 ±0,03	2,07 ±0,17	2,02 ±0,05	2,15 ±0,10
<i>L. plantarum</i> 183a	2,46 ±0,02	2,04 ±0,03	2,01 ±0,08	1,85 ±0,06
<i>L. plantarum</i> 209a	2,22 ±0,02	2,06 ±0,05	1,86 ±0,01	1,63 ±0,03
<i>L.plantarum</i> DSM 20174	4,24± 0,50	3,82± 0,10	3,18 ± 0,05	1,02± 0,02

Safıra toleransı ölçümü sonucunda yedi suş da safıralı besiyerlerinde kontrole göre daha az üreme göstermiştir. *L. plantarum* 66a suşunun canlılığı %0,15 safıralı besiyerinde kontrole göre %12,4 azalırken, %0,2 safıralı besiyerinde %12,3 ve %0,3 safıralı besiyerinde %10,2 azalmıştır. *L. plantarum* 87a suşunun canlılığı %0,15

safralı besiyerinde kontrole göre %15,2 azalırken, %0,2 safralı besiyerinde %15,8 ve %0,3 safralı besiyerinde %16,1 azalmıştır. *L. plantarum* 87b suşunun canlılığı %0,15 safralı besiyerinde kontrole göre %18,6 azalırken, %0,2 safralı besiyerinde %17,1 ve %0,3 safralı besiyerinde %14,3 azalmıştır. *L. plantarum* 182a suşunun canlılığı %0,15 safralı besiyerinde kontrole göre %17,3 azalırken, %0,2 safralı besiyerinde %18,1 ve %0,3 safralı besiyerinde %23,9 azalmıştır. *L. plantarum* 182b suşunun canlılığı %0,15 safralı besiyerinde kontrole göre %17,3 azalırken, %0,2 safralı besiyerinde %19,1 ve %0,3 safralı besiyerinde %14,02 azalmıştır. *L. plantarum* 183a suşunun canlılığı %0,15 safralı besiyerinde kontrole göre %17,07 azalırken, %0,2 safralı besiyerinde %18,16 ve %0,3 safralı besiyerinde %24,6 azalmıştır. *L. plantarum* 209a suşunun canlılığı %0,15 safralı besiyerinde kontrole göre % 7,49 azalırken, %0,2 safralı besiyerinde %16,7 ve %0,3 safralı besiyerinde %26,8 azalmıştır. Safra toleransı en yüksek suş 66a suşu, safra toleransı en düşük suş ise 209a suşu olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde, suşların EPS üretimleri ile farklı safra konsantrasyonlarına tolerans arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durumun EPS üretim kapasitesindeki dalgalanmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

İstatistiksel olarak suşların asit direnci ve safra toleransı birlikte değerlendirilmeye alındığında, suşların direnç ve toleransı arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

4.4.4. İzole edilen suşların antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi

Antibiyotik direnç testi sonucunda izole edilen 7 *Lactobacillus plantarum* suşunda vankomisine dirençli olduğu gözlemlenmiştir. 87a suşu ayrıca tetrasikline direnç gösterirken; 87b suşu penisilin ve tetrasikline direnç göstermiştir. 182a ve 209a suşları vankomisin dışında penisiline de direnç göstermişlerdir. Genel olarak tüm suşlar klindamisin, azitromisin, ampisilin, gentamisin, eritromisin ve kloramfenikole duyarlılık göstermiştir. Tüm suşların en yüksek duyarlılık gösterdiği antibiyotik eritromisin olarak ölçülmüştür. Yedi suş içerisinde ölçülen 10 antibiyotiğe karşı en dirençli suşlar 87a ve 87b suşlarıdır. En az dirençli suşlar ise 182a ve 182b suşlarıdır. İnhibisyon zon ölçümleri Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. *Lactobacillus* spp. suşlarının gösterdiği inhibisyon zonları(mm)

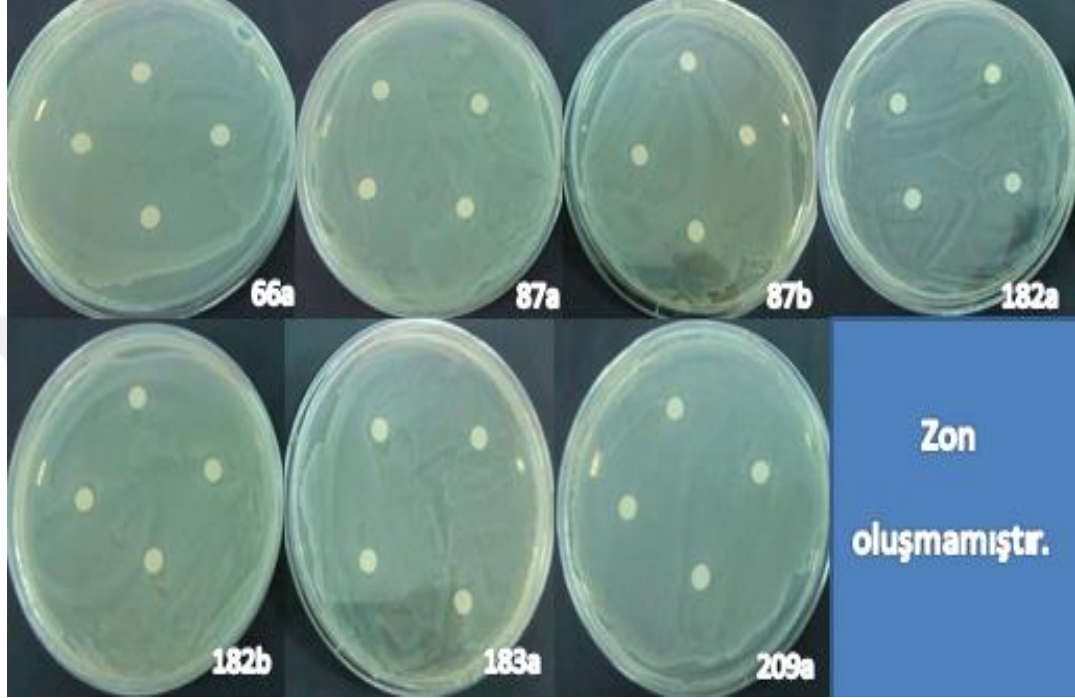
Antibiyotik Diskleri	Suşlar						
	66a	87a	87b	182a	182b	183a	209a
DA 2	25,0±0,0	17,9±0,2	17,4±0,5	16,0±0,0	20,2±1,1	20,0±0,7	14,1±0,8
AZM 15	28,4±1,2	20,6±0,5	20,1±2,6	27,6±4,4	26,3±1,8	25,5±0,3	15,9±1,2
P 10	15,6±0,2	13,2±0,2	IZG	IZG	13,4±0,7	12,7±1,8	IZG
AMP 10	22,4±0,5	20,8±1,1	23,4±0,6	21,5±1,2	14,8±0,7	20,4±0,5	22,4±0,9
AK 30	15,0±0,0	17,3±1,1	15,0±1,4	22,6±1,6	24,1±1,6	17,8±1,1	18,6±0,5
C 30	24,0±0,3	18,8±0,7	21,3±1,7	24,1±0,2	28,0±1,1	15,5±0,0	21,4±0,7
E 15	22,3±1,1	22,0±0,0	29,5±1,1	27,0±0,0	31,1±0,6	24,1±0,2	26,5±1,4
TE 30	12,6±1,6	IZG	IZG	12,9±1,9	14,8±3,9	12,7±0,1	10,0±0,0
CN 10	17,4±1,6	14,9±0,2	20,3±0,3	23,9±1,6	21,4±0,5	17,1±0,9	20,6±1,1
VA 30	IZG	IZG	IZG	IZG	IZG	IZG	IZG

IZG: İnhibisyon zonu görülmedi

DA: Klindamisin, AZM: Azitromisin, P: Penisilin, AMP: Ampisilin, AK: Amikasin, C: Gentamisin, E: Eritromisin, TE: Tetrasiklin, CN: Kloramfenikol, VA: Vankomisin

4.4.5. Antimikrobiyal aktivite ölçüm sonuçları

İzole edilen 7 *Lactobacillus plantarum* suşunun da *E. coli* üzerine antimikrobiyal etkisi saptanamamıştır. 24 saatlik inkübasyon sonunda zon oluşmamıştır.



Resim 4.15. Antimikrobiyal aktivite tayini

Bağırsak mikroorganizmaları insan sağlığıyla doğrudan ilişkilidir. Bağırsak florası 400'den fazla tür, trilyonlarca (1 gram dışkıda 10^{12} - 10^{14} koloni ~1,5 kg) mikroorganizma içermektedir (Yürümez, 2011). Konağın sağlıklı bir şekilde yaşamına devam edebilmesi için bu floradaki yararlı ve zararlı bakterilerin denge içinde olması gerekir. Besinlerin ve vitaminlerin emilimi, iyon ve su dengesi, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun engellenmesi, immün sistemin uyarılması gibi birçok sağlığa yararlı etkisi olan probiyotik bakterilerin de bağırsak florasında yeterli miktarda bulunmaları gerekmektedir. Bağırsak mikroflorasının oluşumu doğum ile başlar, ancak plasenta ve amniyon sıvısında mikroorganizma varlığı öncül fetal kolonizasyon olabileceğini akla getirmektedir (Colladove ark., 2016; Arboleyas ve ark., 2016). Doğumdan itibaren temas ettiği çevreden; doktorlardan, anneden ve diğer bireylerden; anne sütünden ve diğer besinlerden gelen bakterilerle bebeğin vücudundaki mikroorganizma sayısı 1-2 gün içinde 10^9 - 10^{10} 'a kadar ulaşır. Sağlıklı

bir flora kurulması için bebeğin ve annenin besinlerine dikkat edilmesi gerekir (Zoral, 2013). Beslenme alışkanlıklarındaki dengesizlikler, ilaç kullanımı ve hastalıklar insanların doğal bağırsak mikroflorasının değişmesine dolayısıyla besin emiliminde dengesizliklere ve dehidrasyona yol açarak insan sağlığının bozulmasına sebep olmaktadır. Bağırsak florasının değişmesindeki önemli bir faktör de yaşamın erken evrelerinde karşılaşılan akut gastroenterit (AGE) enfeksiyonlarıdır (Arrieta ve ark., 2014; Chen ve ark., 2017). Yaşamın erken evresindeki sağlıklı bireyin mikroflorası ile karşılaştırıldığında AGE sonrası floradaki baskın sınıflar *Bifidobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae*'ye oranla *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* ve *Pasteurellaceae* sınıflarıdır (Murgas ve Neu, 2011; Arrieta ve ark., 2014; Chen ve ark., 2017). Son çalışmalar bağırsak mikroflorasının hastalıkları takiben antibiyotik kullanımı sonucu da bozulabildiğine, bağırsak mikroflorasındaki çeşitliliğin ve baskın sınıfın değişebileceğine dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada akut gastroenterite yol açan rotavirüs ve adenovirüs varlığında florada meydana gelen değişiklikler sonrasında canlılığa devam edebilen bağırsaktaki laktobasiller ve onların bazı probiyotik özellikleri araştırılmıştır. Amaç viral enfeksiyon varlığında bağırsakta sağ kalabilen bakterilerin belirlenmesi ve bu bakterilerin probiyotiklik özelliklerindeki değişimlerin saptanması, yüksek probiyotik özelliğine sahip olan suşların belirlenmesidir.

Çalışmamızda 0-5 yaş arası gastroenterit tanısı konmuş pediatrik hastalara ait 18'i rotavirüs pozitif, 17'si adenovirüs pozitif, 2'si hem adenovirüs hem rotavirüs pozitif ve 14'ü negatif 51 adet gayta örneği kullanılmış olup 7 adet *Lactobacillus* spp. suşu izole edilebilmiştir. İzole edilen suşların 1 tanesi negatif örnekten diğer 6'sı ise rotavirüs pozitif örnekten izole edilmiştir. Adenovirüs pozitif örneklerden izolasyon yapılmamıştır. Bunun nedeni rotavirüsün virionlarını epitel hücre dışına atmak için adenovirüsün aksine her zaman hücre lizisine ihtiyaç duymayışı; adenovirüs pozitif örneklerin hastalığın ileriki aşamalarında alınmış olması veya hastalara antibiyotik uygulanmış olması ihtimali olabilir. Klasik identifikasyon yöntemleri ve API 50 CHL testi sonucu bu suşların 7'sinin de *Lactobacillus plantarum* türüne ait olduğu tespit edilmiştir. Jacobsen ve ark. (1999)'nın yaptığı çalışmada da sağlıklı yetişkinlerden ve çocuklardan aldıkları feçeslerde *L. paracasei* subsp. *paracasei* ve

L. plantarum suşları izole edilmiştir. Martin ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada ise 1 aylık bebeklerden *L. salivarius* suşu izole edilmiştir. Zoral (2013) çalışmasında API 50 CHL testi ile insanlardan izole ettiği 25 adet laktobasil suşundan 11'ini *L. plantarum*1, 6'sını *L. fermentum*2, 3'ünü *L. pentosus*, 1'ini *L. delbrueckii* subsp. *delbrueckii*, 1'ini *L. paracasei* subsp. *paracasei*, 1'ini *L. lactis* subsp. *lactis*, 1'ini *L. curvatus* ve 1'ini *L. salivarius* olmak üzere 8 farklı tür olarak tanımlamıştır. Tokatlı Demirok ise 2014'te yaptığı çalışmada sağlıklı bebeklerden 41'i *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, 24'ü *Lactobacillus fermentum*, 11'i *Lactobacillus rhamnosus*, 17'si *Lactobacillus casei*, 11'i ise türü tanımlayanamayan *Lactobacillus* cinsi bakteriler olmak üzere 104 adet laktobasil suşu izole etmiştir. Gülel (2014) kefirde *Lactobacillus* suşları izole ettiği çalışmasında API 50 CHL testi sonucu 10 suştan 4 suşu *L. acidophilus* olarak tanımlamışken 6 suşu *L. crispatus* olarak tanımlamıştır. Görüldüğü gibi yapılan çalışmaların çoğu sağlıklı bireylerden probiyotik bakteri izole etmek üzerine kurulmuş olup bizim çalışmamızın farkı AGE varlığında değişen koşullara ve inflamasyon durumuna rağmen canlılığını koruyabilen probiyotik suşları izole etmek üzerinedir. Literatürde rapor edilen suşlar sağlıklı bireylerden izole edilmiş olup izolasyonda tür çeşitliliği çalışmamıza göre fazladır. Yine literatürde kullanılan örneklerde izolasyon başarısı daha yüksek oranlarda seyretmiştir. Bunun sebebi ishal ve epitel hasarlar nedeniyle bakteri kolonizasyonunun güçleşmesi ve dışkıyla beraber bakterilerin dışarı atılmasıdır. Sağlığa pek çok yararlı etkisi olan probiyotikler kefir, yoğurt, peynir ve süt gibi fermente ürünlerle ya da kapsül gibi diyetek ek olarak vücuda alınabilen, bağırsak florasını dengeleyici özelliğe sahip ve son zamanlarda enfeksiyon tedavileri için alternatif olarak başvuru mikrobiyomlarıdır. Oral olarak alındıklarında gastrointestinal sistemi aşp bağırsağa kolonize olmaları için DSÖ tarafından belirlenmiş bazı probiyotiklik özelliklere sahip olmaları gerekmektedir. Midenin asidik ortamında, bağırsakta yüksek safra konsantrasyonunda ve çok çeşitli patojenlerin varlığında mücadele etmeleri gerekir. Bu koşulların *in vitro* taklitlerini oluşturarak bakterilerin probiyotiklik özelliklerini araştırmak mümkündür. Bu amaçla çalışmamızda probiyotik özellik olarak asit dirençliliği, safra toleransı, antibiyotik direnci, EPS üretimi ve patojenik *E. coli* üzerine antimikrobiyal aktivite gibi özellikler araştırılmıştır.

Probiyotiklerin oral yolla alındıklarında bağırsağa ulaşana kadar gastrointestinal sistem boyunca, düşük pH'lara kadar inebilen asidik mide ortamı gibi, zorlu ortamlarda canlılıklarını korumaları gerekmektedir. Asit dirençliliğinin belirlenmesi çalışmamızda izole edilen tüm suşlar pH:2'de yüksek inhibisyona uğramışlar ancak canlılıklarını devam ettirebilmişlerdir. Suşların pH:6,8 (kontrol)'e göre pH:2'de canlılıklarındaki azalma oranı %95,2 ile %99,2 arasında değişmektedir. Kontrole göre pH:3'deki azalma ise %98,3 ile %99,2 arasında değişmektedir. Asidik ortama toleransı en yüksek suş *L. plantarum* 66a olarak belirlenirken en düşük toleransa sahip suş *L. plantarum* 182a olarak belirlenmiştir. Mehrnia (2013) anne sütüyle beslenen bebeklerin gaytasından izole ettiği *Lactobacillus* spp. suşlarının pH:2'de yoğunluğunun düştüğünü ama canlılıklarını korudukları gözlemlemiştir. pH:2'de en düşük bakteri yoğunluğunu *L. casei* LB74 (0,12 OD) suşunda, en yüksek bakteri yoğunluğunu ise *L. casei* LB65 (0,26 OD) suşunda tespit etmiştir. pH:3'de ise canlılık oranı %7,42 ile %17,01 arasında tespit edilirken, en düşük hücre yoğunluğunun *L. casei* LB74 (0,15 OD) suşunda, en yüksek hücre yoğunluğunun ise *L. casei* LB65 (0,34 OD) suşunda ölçüldüğü rapor edilmiştir. pH:4'deki hücre yoğunluğunun pH:2 ve pH:3'e göre artış gösterdiğini, pH:5'de ise kontrole göre canlılık oranında çok fazla düşüş tespit edilmediğini belirtmiştir. Tulumoğlu ve ark. (2013) çocuklardan izole ettikleri *Lactobacillus* spp. cinsi bakterilerin probiyotik özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada pH:2; pH:2,5; pH:3 ve pH:6,2 (kontrol) ortamlarda canlılık ölçümü yapmışlardır. pH:3'te hayatta kalan bakteri oranının pH:2 ve pH:2,5 ortamlarına göre oldukça yüksek olduğunu, pH:3'te *L. plantarum* T14, *L. pentosus* T13, *L. casei ssp. rhamnosus* T3 ve T6 suşlarının *L. casei ssp. rhamnosus* T8 ve T19 suşlarına göre canlılık ölçümlerinin yüksek olduğunu, ayrıca *L. casei ssp. rhamnosus* T8 ve T19 suşlarının pH:2 ve pH:2,5 ortamlarda canlılığını kaybettiğini rapor etmişlerdir. Shokryazdan ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada izole ettikleri *Lactobacillus* türüne ait 9 suşun hepsinin asidik ortamda (pH:3) iyi tolerans gösterdiğini ancak tolerans seviyesinin değişken olduğunu belirtmişlerdir. Bu suşlardan 8'inin (*L. acidophilus* HM1, *L. fermentum* HM2 ve HM3, *L. buchneri* FG1, FD1 ve FD2, *L. casei* BF1 ve BF2) 0,0-1,18 log birimi aralığındaki inhibisyon ile yüksek asit toleransa sahip olduğunu; diğer birinin (*L. casei* BF3) 0,34 log birimi inhibisyonla daha düşük toleransa sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Literatürde de

asidi ortamda yüksek inhibisyona uğrayan laktobasil suşları rapor edilmiş olup Tulumoğlu (2013) gibi bazı çalışmalarda asidik ortamda canlılığını koruyamayan suşlar da belirtilmiştir. Çalışmamızda ise AGE varlığına rağmen tüm suşlar asidik ortamda düşük canlılık oranlarıyla da olsa varlıklarını devam ettirebilmişlerdir.

Oral alınan probiyotiklerin gastrointestinal geçiş boyunca mücadele etmesi gereken bir diğer ortam karaciğerden gelen safra salgısıdır. İzolatların safra dirençliliğinin belirlenmesi çalışmamızda suşların canlılığı safra konsantrasyonu arttıkça azalma göstermiştir. Safrasız kontrole göre %0,3 safralı besiyerinde üretilen kültürlerin canlılıklarındaki azalma %10,2 ile %26,8 arasında değişmektedir. Safra toleransı en yüksek suş *L. plantarum* 66a suşu iken en düşük toleransa sahip olan suş *L. plantarum* 209a suşu olarak belirlenmiştir. Papamanoli ve ark'nın (2003) %3 safra konsantrasyonunun *L. sakei*, *L. curvatus*, ve *L. plantarum* suşları üzerinde etkisini araştırdığı çalışmada *L. curvatus* suşlarının %42, *L. sakei* suşlarının %100 ve *L. plantarum* suşlarının % 0 oranında inhibe edildiği rapor edilmiştir. Kotsou ve ark. (2008), %0,3'lük safra tuzunda, 24 saatlik inkübasyon sonucunda *L. paracasei* subsp. *paracasei* suşlarındaki azalmanın 1,39 ile (-0,46) log₁₀ kob/mL arasında, *L. rhamnosus* suşlarındaki azalmanın 0,19 ile (-0,20) log₁₀ kob/mL arasında olduğunu belirlemişlerdir ve *L. fermentum* suşlarının; *L. rhamnosus* ve *L. paracasei* subsp. *paracasei* suşlarına göre safra tuzuna daha dirençli olup 24 saatlik inkübasyon sonucunda 1,5 ile 2,19 log₁₀ kob/mL artış gösterdiğini rapor etmişlerdir. Zoral (2013) çalışmasında *Lactobacillus* suşlarının canlı kalabilme oranını %0.3 safralı ortamda %76, %0.5 safralı ortamda %40, %1 safralı ortamda %24 ve %1.5 safralı ortamda ise %20 olarak rapor etmiştir. Safra tuzuna toleransı en iyi olan suşlar olarak *L. delbrueckii* subsp. *delbrueckii*, *L. pentosus*, *L. plantarum*1, *L. fermentum*2 suşlarını göstermişlerdir. Mehrnia 2013'te yaptığı çalışmada canlılığın %0,06 safra konsantrasyonunda %94,90-99,00 oranında iken %0,15 safra konsantrasyonunda %79,90-98,46 oranında ve %0,30 konsantrasyonunda %9,28 ile %31,50 oranlarında olduğunu belirtmiştir. En yüksek inhibisyonun %0,30 safrada *L. casei* LE7 (%90,72) suşunda, %0,06 safra konsantrasyonunda ise *L. brevis* LB63 (%5,10) suşunda olduğunu göstermiştir. %0,06 ve %0,15 konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre çok fazla düşüş gözlenmezken, %0,30 konsantrasyonunda diğer konsantrasyonlara göre azalma olduğunu gözlemlemiştir. İzole ettiği suşlar içinde safraya en dirençli

suşların *L. casei* LB4 ve LB17 olduğu tespit etmiştir. Çalışmamızda incelediğimiz *L. plantarum* suşlarının yüksek safralı ortamdaki canlılık değerleri literatürdeki çoğu çalışma ile paralel olarak azalmıştır. Zoral (2013)'ın da belirttiği üzere *L. plantarum* suşunun safra tuzuna toleransı yüksek ölçülmüştür.

Ekzopolisakkaritler bakterin ürettiği, hücre duvarında bulunan ve bakterinin hücreye tutunmasını sağlayan, ayrıca hücreleri antibiyotiklere ve toksik maddelere karşı koruyan, immüniteyi destekleyen, antitümoral aktiviteye ve kolesterol düşürücü aktiviteye sahip yapılardır. Probiyotik bakterilerin patojenler olanlarla kolonizasyon yarışında önemli role sahip olan ve bakterileri özetle fiziki olarak koruyucu görev alan EPS'leri üretme kapasitelerinin yüksek oluşu tercih sebebidir. Bu nedenle çalışmamızda izole edilen 7 suşun EPS üretim kapasiteleri incelenmiş olup, *L. plantarum* 182a suşu dışında tüm suşlarda EPS üretimi ölçülmüştür. Diğer altı *Lactobacillus plantarum* suşunda ölçülen EPS değerleri 4,13 ile 50,33 mg/ml arasında değişmektedir. Mehrnia (2013) anne sütüyle beslenen bebek gaitalarında probiyotik bakterileri incelediği çalışmasında laktobasil suşlarının EPS üretim miktarlarını 142,99–425,16 mg/L arasında tespit etmiştir. EPS üretimi en yüksek olan suşun *L. casei* LB74 olduğunu, EPS üretimi en düşük olan suşun *L. casei* LB17 olduğunu belirtmiştir. Diğer yüksek miktarda EPS üretimi gösteren suşları ise, *L. casei* LB61 (383,99 mg/L), *L. casei* LB49 (369,19 mg/L) ve *L. brevis* LB63 (348,3 mg/L) suşları olarak tespit etmiştir. Tulumoğlu ve ark. (2013) incelediği 20 laktobasil suşu arasında en yüksek EPS üretimini *L. pentosus* T13 (290 mg/L) suşunun gösterdiğini, diğer suşların EPS üretimlerinin 102 and 263 mg/L. arasında değiştiğini rapor etmiştir. Çalışmamızda kullanılan 7 *L. plantarum* suşu literatürde değinilen çalışmalara oranla düşük seviyede EPS üretimi göstermektedir. Araştırmacılar çalışmalardaki bu ölçüm farklılıklarını suşların kaynağına, inkübasyon şartlarına ve besiyeri içeriğine bağlamaktadırlar. Bizim çalışmamızda incelenen suşlar viral akut gastroenterit gibi önemli bir enfeksiyon koşulundan izole edilmiş olup bu şartlara rağmen EPS üretim yeteneklerini koruyabilmişler, ve daha az miktardaki EPS üretimine rağmen bağırsakta canlılıklarını koruyabilmişlerdir.

Probiyotik bakteriler gastrointestinal geçiş boyunca canlılıklarını koruyup bağırsağa kolonize olsalar da bu kolonizasyonu devam ettirebilmek ve florada varlıklarını

koruyabilmek için ileriki tehditlere karşı da güçlü olmalıdır. Bu tehditlerden biri antibiyotik kullanımıdır. Ayrıca gıda bakterilerinden bağırsakta patojen bakterilere antibiyotik direnç genlerinin geçişi ve dirençli patojenlerin çoğalması önemli bir sağlık endişesidir. Antibiyotik direnç genlerine sahip probiyotiklerin ve metabolitlerinin patojen bakteriler üzerinde inhibisyon etki göstermesi son zamanlarda akut gastroenterit gibi enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi için stratejik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Probiyotik bir bakterinin en azından sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç göstermesi gerekir ve patojen bakteriler üzerinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olması gerekmektedir. Antibiyotik direnci ölçümü çalışmamızda bütün *Lactobacillus plantarum* suşları vankomisine direnç göstermiştir. Genel olarak tüm suşlar klindamisin, azitromisin, ampicilin, gentamisin, eritromisin ve kloramfenikole duyarlılık göstermiştir. Tüm suşların en yüksek duyarlılık gösterdiği antibiyotik eritromisin olarak ölçülmüştür. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) antibiyotik direnç değerlendirme verilerinde gram pozitif anaerob bakterilerde disk difüzyon yöntemi için inhibisyon zon aralıkları tanımlanmamıştır (Anonim, 2018). Bizim çalışmamızda bahsedilen dirençli/duyarlı terimleri üreme sonucu inhibisyon zonu oluşturmalarına ve oluşan inhibisyon zonunun büyüklüğüne göre kullanılmıştır. İleriki çalışmalarda EUCAST Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi ile suşların dirençlilik ya da duyarlılık ölçümleri desteklenebilir. Temmerman ve ark. (2003) çeşitli probiyotik ürünlerden izole ettikleri laktik asit bakterilerinin antibiyotik duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemi ile test etmişlerdir. Çalışmaları sonucunda suşların eritromisine ve tetrasikline duyarlı olduklarını rapor etmişlerdir. Arıcı ve ark. (2004) ise probiyotik özelliğe sahip 21 adet *Lactobacillus* suşu üzerinde yaptıkları çalışmada, suşların tetrasikline karşı duyarlı oldukları belirtilmiştir. Kotsou ve ark. (2008), bebek feçeslerinden elde ettikleri *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, *L.delbrueckii subsp. delbrueckii*, *L.cellobiosus*, *L.paracasei subsp. paracasei*, *L.fermentum*, *L.brevis*, *L.plantarum*, ve *L.crispatus*'un antibiyotik dirençlerini incelediklerinde *L.rhamnosus* suşlarının vankomisin, amikasin, basitrasin, kanamisine direnç gösterirken çoğu suşun ampicillin, kloramfenikol, eritromisin amoksisillin/klavulanik asit, sefalotin, ve rifampisine duyarlılık gösterdiğini; *L.paracasei subsp. paracasei* suşlarının; sefalotin, ampicillin, amoksisillin/klavulanik asit, tetrasiklin,

kloramfenikol, eritromisin ve rifampisine hassas vankomisin, basitrasin, amikasin ve kanamisine dirençli olduklarını, *L.fermentum* suşlarının; ampisillin, amoksisillin/klavulanik asit, sefalotine hassas, vankomisin, amikasin, kanamicin ve siprofloksasine dirençli olduklarını tespit etmişlerdir. Kirtzalidou ve ark. (2011), bebeklerden izole ettikleri *L.gasseri*, *L.crispatus*, *Lactobacillus paracasei*, *L.salivarius*, *L.fermentum* ve *L.rhamnosus* izolatlarının çoğunun eritromisin, ampisillin, tetrasiklin, amoksisillin/klavulanik asit, kloramfenikol, sefalotin ve rifampisine duyarlılık gösterirken, *L.rhamnosus* suşlarının ve bazı *L.paracasei subsp. paracasei* suşlarının basitrasine direnç gösterdiklerini ve de izole edilen çoğu suşun kanamisin ve amikacine dirençli olduklarını tespit etmişlerdir. Tokatlı Demirok (2013) ise antibiyotik olarak kloramfenikol, kanamisin, penicillin G, streptomisin ve tetrasiklin kullandığı çalışmada laktobasil izolatlarının çoğunun kanamisin ve streptomisine direnç gösterdiğini ve kloramfenikolün en duyarlı oldukları antibiyotik olduğunu tespit etmiştir. Zoral (2013) ise izole ettikleri *Lactobacillus* suşlarının genel olarak antibiyotiklere karşı duyarlı olduklarını; özellikle ampisillin ve piperasilinde tüm suşların duyarlılık gösterdiğini; bununla birlikte yaygın kullanılan vankomisin, gentamisin ve trimetoprim antibiyotiklerine daha dirençli oldukları görmüşlerdir. *L. pentosus* ve *L. plantarum1* suşlarının tüm antibiyotiklere duyarlı oldukları tespit etmişlerdir. *L. delbrueckii subsp.delbrueckii*, *L. pentosus*, *L. plantarum1*, *L. fermentum2* suşlarının antibiyotiklere karşı çalışmalarındaki diğer suşlardan daha dirençli olduklarını rapor etmişlerdir. Klopper ve ark. (2017) insan feçeslerinden izole ettikleri *Lactobacillus* cinsi bakterilerin agregasyon ve adezyon özelliklerini inceledikleri bir çalışmada *Lactobacillus reuteri* HFI-LD5 ve *Lactobacillus rhamnosus* HFI-K2 suşlarının trimetoprim, sulfametoksazol, sulfametoksazol-trimetoprim, sulfonamidler, okzasillin, metisillin, dikloksasillin ve gentamisine dirençli olduklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada *Lactobacillus reuteri* HFI-LD5 suşu rifampisin ve tobramicine duyarlılık gösterirken kanamisin,, nitrofurantoin ve kloramfenikole karşı orta derecede dirençlilik göstermiştir. *Lactobacillus rhamnosus* HFI-K2 suşu penisilin, kloramfenikol, klindamisin, ampisillin ve meropeneme duyarlılık, tetrasikline ise orta derecede direnç göstermiştir. *Lactobacillus rhamnosus* R-11 tetrasikline dirençli iken, penisilin, kloramfenikol ve klindamisine duyarlılık göstermiştir. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 suşu da penisilin, sulfametoksazol,

okzasillin ve metisilline direnç, rifampisin ve tobramisine duyarlılık göstermiştir. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmaların da desteklediği üzere *L. plantarum* suşları vankomisine karşı direnç gösterirken eritromisine karşı yüksek duyarlılık göstermişlerdir. Kullanılan diğer 8 antibiyotiğe karşı farklı suşlarda farklı sonuçlar gözlemlenmektedir.

Probiyotik bakterilerin patojen bakterileri HO, laktik asit ve çeşitli bakteriyosinleri üreterek inhibe edebilmeleri ve flora dengesini sağlamaları önemli özelliklerinden biridir. Çalışmamızda izole ettiğimiz laktobasil suşlarının patojen *E. coli* ATCC 25922 üzerine antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon yöntemiyle araştırılmış olup herhangi bir inhibisyon zonu gözlemlenmemiştir. Olivares ve ark. (2006) anne sütünden izole ettikleri dört laktobasil suşunun (*L. salivarius* CECT5713, *L. gasseri* CECT5714, *L. gasseri* CECT5715 ve *L. fermentum* CECT5716) *Salmonella choleraesuis* 'e karşı orta derecede inhibisyon etki (8-17 mm zon ile) gösterdiğini belirtmiştir. Tsai ve ark. (2008) sağlıklı bebeklerden izole ettikleri *L. acidophilus* RY2, *L. salivarius* MM1 ve *L. paracasei* En4 suşlarının enterotoksijenik *E. coli* 'ye karşı 11-23 mm zon arasında inhibisyon etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Tulumoğlu ve ark. (2013) ise 20 adet *Lactobacillus* suşunun hiçbirinin patojenik maya kültürlerine karşı antimikrobiyal aktivite göstermediğini, ancak bütün suşların *E. coli* 'ye (4-10 mm), *P. aeruginosa* 'ya (6-10,5 mm) ve *S. aureus* 'a (4-8,5 mm) karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. *L. pentosus* T13 suşunun 1 gecede *P. aeruginosa* 'ya karşı çok güçlü inhibisyon etki gösterdiğini ancak T3, T16, T18 ve T20 suşlarının *E. faecalis* e karşı inhibisyon göstermediğini gözlemlenmişlerdir. Shokryazdan ve ark. (2017)'nın laktik asit bakterilerinin 12 patojen mikroorganizmaya (*Candida albicans*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *E. coli*, *Shigella sonnei*, *Helicobacter pylori*, *Enterobacter cloacae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*) karşı antimikrobiyal aktivitelerini inceledikleri çalışmalarında *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. buchneri* ve *L. casei* türlerine ait 9 laktobasil suşunun bütün patojenlere karşı antagonistik etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Aralarında en güçlü inhibisyon etki gösteren suş olarak *L. casei* BF1 en düşük inhibisyon etkisi gösteren

suş olarak ise *L. acidophilus* HM1 suşunu tespit etmişlerdir. Araştırmamız sonucu *L. plantarum* suşlarının *E. coli* üzerine inhibisyon etkisi belirlenmemiştir.

Akut gastroenterit varlığında doğal bağırsak florası bozulmaktadır. Bağırsaktaki mikroorganizma zenginliği ve baskın sınıflar AGE varlığında değişmektedir. Chen ve ark. (2017)'nin çalışmasında komplike AGE ile kıyaslandığında komplike olmayan AGE'li hastalarda *Streptococcaceae* zenginliğinin; komplike ve komplike olmayan AGE'li hastalara göre de sağlıklı bireylerde *Parabacteriodes* ve *Porphyromonadaceae* zenginliğinin oldukça fazla olduğu görülmüştür. Bağırsaktaki bu dengesizlik besin emilimindeki düzensizliklerden sıvı kaybına, immün sistemin aksamasına birçok probleme neden olmaktadır. Bağırsak florasının dengesinin sağlanması, immün sistemin uyarılması, laktozun fermentasyonu, kolesterol giderimi, zararlı patojenlerin inhibisyonu gibi sağlığa yararlı etkileri göz önünde bulundurulduğunda probiyotik takviyesinin gastroenterit sebebiyle bozulan mikroflorayı tedavi edebileceği, en azından enfeksiyon semptomlarını azaltacak ölçüde bağırsağa yarar sağlayacağı düşünülmektedir ve son yıllarda akut gastroenterit tedavisinde probiyotiklerin kullanımı giderek artmakta olan bir çalışma alanıdır. Gastroenterit tedavisinde probiyotik denemelerine örnek olarak; Guarino ve ark. (1997)'nin *Saccharomyces boulardii* ve *Lactobacillus rhamnosus* kullanımının RV gastroenteritinin süresini kısalttığını göstermeleri verilebilir. Grandy ve ark.'nın (2010) Bolivya'da 64 hastayla yaptığı başka bir çalışmada *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* ve *S. boulardii* kombinasyonları kullanılmış ve ishal süresinin kısaltıldığı rapor edilmiştir. Lee ve ark. (2015) gastroenteritli çocuklarda denedikleri *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium longum* probiyotiklerinin kullanımının da diyare süresini kısalttığını gözlemlemişlerdir. Genel olarak yayınlanmış denemelerin meta-analizleri laktobasillerden seçilen suşların (*L. casei* GG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*) ve *S. boulardii*'nin diyare süresini yaklaşık 24 saat (17-30 saat) kısalttığı ile sonuçlanmıştır (Vandenplas, 2016).

Görüldüğü üzere probiyotikler viral gastroenteritin kesin tedavisini sağlayamazlar da flora dengesini iyileştirerek semptomların azalmasını ve hastalık seyrinin değişmesini sağlamaktadırlar.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 0-5 yaş arası pediatrik hastaların gaytalarından; inflamasyon, ishal ve su kaybı gibi önemli semptomlara neden olan viral gastroenterit varlığında canlılığını koruyabilen, üstün özellikli probiyotik bakteri suşları izole edebilmek ve bu suşların üstün olan probiyotiklik özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmamız amacı dahilinde değerlendirildiğinde;

1. Viral gastroenterit tanısı konmuş hastalardan sadece Rotavirüs pozitif olanlardan *L. plantarum* suşu izole edilebilmiştir. *L. plantarum* suşunun viral enfeksiyona ve diyareye rağmen bağırsakta kolonizasyonunu koruyabildiği belirlenmiştir.
2. İzole edilen *L. plantarum* suşlarının probiyotik özelliklerini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda pH:2'ye kadar düşen asidik ortamlarda inhibisyona uğramasına rağmen canlılığını koruyabildiği ve %0,3'e kadar safralı ortamda kontrole göre azalma olsa da gelişmeye devam edebildiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple oral alınan probiyotik mikroorganizmaların, midedeki asidik ortama ve bağırsaktaki safraya karşı belirli oranlarda canlılığını koruyarak bağırsağa kolonize olabilecektir. Bağırsak hücrelerine kolonizasyon çalışmaları daha sonraki çalışmalarla desteklenecektir.
3. İzole edilen *L. plantarum* suşlarının EPS üretim kapasitesi incelendiğinde, izole edilen suşların çok yüksek oranda EPS üretimine sahip olmasa da değişen oranlarda bu kabiliyete sahip olduğu görülmüştür.
4. Suşların antimikrobiyal aktivite ve antibiyotik direnci araştırıldığında *E. coli* (ATCC 25922) 'ye karşı antimikrobiyal aktivite saptanamadı. Ancak suşların vankomisine dirençli olduğu gözlemlenmiştir.

Bu çalışmadan izole ve identifiye edilen *L. plantarum* suşlarının ileride bağırsak hücrelerine yapışmalarını sağlayan özellikleri, çeşitli sekonder metabolitleri üretim yetenekleri, kolesterol asimilasyonu, safra tuzları dekonjugasyonu vb. probiyotiklik özelliklerinin de belirlenmesi ayrıca sahip oldukları özelliklerin kimyasal ve moleküler testlerle ortaya konması amaçlanmaktadır.

6.KAYNAKLAR

- Ahi, Y.S., Mittal, S.K., 2016. Components of adenovirus genome packaging. *Frontier in microbiology*, 7(1503),1-15.
- Akihara, S., Phan, T.G., Nguyen, T.A., Hansman, G., Okitsu, S., Ushijima, H., 2005. Existence of multiple outbreaks of viral gastroenteritis among infants in a day care center in Japan. *Archives Virology*, 150, 2061–2075.
- Ak, M., Tanyüksel, M., Dağcı, H. 2007. Amoebiosis. Editör: Özcel M.A. *Tıbbi Parazit Hastalıkları*. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği; 22:279-307.
- Akther, S., Türegün, B., Kıyan, M., Gerçekler, D., Güriz, H., Şahin, F., 2014. Beş yaş altı çocuklarda gastroenterite neden olan yedi farklı RNA virüsünün araştırılması. *Mikrobiyoloji Bulvarı*, 48(2), 233-241.
- Allen, S.J., Okoko, B., Martinez, E., Gregorio, G., Dans, L.F., 2003. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 4, CD003048.
- Allos, B.M., Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., Blacklow, N.R., 2004. *Campylobacter Infectious Diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1686-1691.
- Alp G., 2008. *Bifidobacterium* Cinsi Bakterilerin Bazı Probiyotik Özelliklerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Al Qurashi, Y.M., Guiver, M., Cooper, R.J., 2011. Sequence typing of adenovirus from samples from hematological stem cell transplant recipients. *Journal of Medical Virology*, 83, 1951–1958.
- Al-Yousif, Y., Anderson, J., Chard-Bergstrom, C., Bustamante, A., Muenzenberger, M., Austin, K., Kapil, S., 2001. Evaluation of a latex agglutination kit (Virogen Rotatest) for detection of bovine rotavirus in fecal samples. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 8(3),496-98.
- Ambrosini, V.M., Gonzales, S., de Ruiz Holgado, A.P., Oliver, G., 1998. Study of the morphology of the cell walls of some strains of lactic acid bacteria and related species. *Journal of Food Protection*, 61 (5), 557-562.
- Ampuero, J.S., Ocana, V., Gomez, J., Gamero, M.E., Garcia, J., Halsey, E.S., Laguna-Torres, V.A., 2012. Adenovirus respiratory tract infections in Peru. *PLoS One*, 7(10), e46898.
- Anderson, E.J., 2008. Importance of on-time RotaTeg vaccination and long-term active surveillance. *Pediatrics*, 122(5), 1153–1154.

- Anderson, E., 2008. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infectious Diseases*, 8, 642–649.
- Anderson, E.J., 2010. Prevention and treatment of viral diarrhea in pediatrics. *Expert Reviews*, 8(2), 205-217.
- Anderson, E.J., Weber, S.G. 2004. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infectious Diseases*, 4(2), 91–99.
- Angel, J., Franco, M.A., 2008. Rotaviruses. *Encyclopedia of Virology 3rd. Edition*, B.W.J. Mahy ve M.H.V. van Regenmortel. Academic Press, 507-13.
- Ansari, S.A., Sattar, S.A., Springthorpe, V.S., Wells, G.A., Tostowaryk, W., 1988. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *Journal of Clinical Microbiology*, 26(8), 1513–1518.
- Arboleyas, S., Watkins, C., Stanton, C., Ross, R.P., 2016. Gut Bifidobacteria populations in human health and aging. *Frontiers in Microbiology*, 7,1204.
- Arıcı, M., Bilgin, B., Sağdıç, O., Özdemir, C., 2004. Some characteristics of *Lactobacillus* isolates from infant faeces. *Food Microbiology*, 21,19-24.
- Arnold, M.M., Patton, J.T., 2011. Diversity of interferon antagonist activities mediated by NSP1 proteins of different rotavirus strains. *Journal of Virology*, 85, 1970–1979.
- Arrieta, M.C., Stiemsma, L.T., Amenyogbe, N., Brown, E.M., Finlay, B., 2014. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*, 5, 427.
- Asilova, M., 2012. Clinical characteristic of viral diarrhea in Uzbekistan. *Medical and Health Science Journal*, 11(2), 78-84.
- Aydın, H., 2014. Erzurum bölgesinde 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda tespit edilen rotavirüslerin moleküler tiplendirilmesi. *Doktora Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum*.
- Bagchi, P., Dutta, D., Chattopadhyay, S., Mukherjee, A., Halder, U.C., Sarkar, S., Kobayashi, N., Komoto, S., Taniguchi, K., Chawla-Sarkar, M., 2010. Rotavirus nonstructural protein 1 suppresses virus-induced cellular apoptosis to facilitate viral growth by activating the cell survival pathways during early stages of infection. *Journal of Virology*, 84(13), 6834–6845.
- Barrero, P.R., Valinotto, L.E., Tittarelli, E., Mistchenko, A.S., 2012. Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina (1999 –2010). *Journal of Clinical Virology*, 53, 45–150.

- Bass ES., Dante, A., Humiston, S.G., 2007. Rotavirus. *Pediatric Reviews*, 28(5), 183-91.
- Benenson, A.S., 1991. Cholera. *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control* 2nd ed. Editörler: A.S., Evans, P.S., Brachman. Plenum Medical Book Company, Newyork, 207.
- Bernstein, D.I., Ward, R.L., 2004. Rotaviruses. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Editörler: R.D., Feigin, J.D., Cherry. PA: Saunders, Philedelphia, 5(2), 2110-2133.
- Bhowmick, R., Halder, U.C., Chattopadhyay, S., Nayak, M.K., Chawla- Sarkar, M., 2013. Rotavirus-encoded nonstructural protein 1 modulates cellular apoptotic machinery by targeting tumor suppressor protein p53. *Journal of Virology*, 87, 6840–6850.
- Bishop, R.F., Davidson, G.P., Holmes, I.H., 1974. Detection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *The Lancet*, 1,149-151.
- Bishop, W.P., Ulshen, M., 1988. Bacterial Gastroenteritis. *Pediatric Gastroenterology*, *Pediatric Clinics of North America*, 35,69-87.
- Brown, D.W., Mathan, M.M., Mathew, M., Martin, R., Beards, G.M., Mathan, V.I., 1988. Rotavirus epidemiology in Vellore, south India: group, subgroup, serotype, and electrophoretype. *Journal of Clinical Microbiology*, 26, 2410-2414.
- Bozdayı, G., Doğan, B., Dalgıç, B., Bostancı, I., Sarı, S., Battaloglu, N.O., Rota, S., Dallar, Y., Nishizono, A., Nakagomi, O., Ahmed, K., 2008. Divesity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *Journal of Medical Virology*, 80,733-40.
- Bresee, J.S., 2008. Viral gastroenteritis. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (3rd Edition), Editörler: S.S., Long, Churchill Livingstone, PA, USA. 829-36.
- Broquet, A.H., Hirata, Y., McAllister, C.S., Kagnoff, M.F., 2011. RIG-I/MDA5/MAVS are required to signal a protective IFN response in rotavirus-infected intestinal epithelium. *Journal of Immunology*, 186,1618–1626.
- Bruggink, D.L., Witlox, J.K., Sameer, R., Catton, G.M., Marshall, A.J., 2010. Evaluation of the RIDA_QUICK immunocromatographic norovirus detection assay using specimens from Australian gastroenteritis incidents. *Journal of Virological Methods*, 173, 121–126.

- Buesa, J., Collado, B., Lo'pez-Andu'jar, P., Abu-Mallouh, R., Rodriguez- Dı'az, J., Garcı'a, D.A., Prat, J., Guix, S., Llovet, T., Prats, G., Bosch, A., 2002. Molecular epidemiology of calicivirus causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *Journal of Clinical Microbiology*, 40,2854–2859.
- Bulut, S., 2014. Akut gastroenterit tedavisinde probiyotiklerin etkinliği. Uzmanlık Tezi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı, İzmir.
- Cai, H., Thompson, R., Budinich, M.F., Broadbent, J.R., Steele, J.L., 2009. Genome sequence and comparative genome analysis of *Lactobacillus casei*: insight into their niche-associated evolution. *Genome Biology and Evolution*, 9, 239-257.
- Calabia, B.P., Tokiwa, Y., 2007. Production of D-lactic acid from sugarcane molasses, sugarcane juice and sugar beet juice by *Lactobacillus delbrueckii*. *Biotechnology Letters*, 29, 1329–1332.
- Calkavur, S., Olukman, O., Ozturk, A.T, Kilic, F.K., Gulfidan, G., Devrim, I., Malatyali, R., Oruc, Y., Atlihan, F., 2012. Epidemic adenoviral keratoconjunctivitis possibly related to ophthalmological procedures in a neonatal intensive care unit: lessons from an outbreak. *Ophthalmic Epidemiology*, 19,371–379.
- Campos, C. A., Rodriguez, O., Calo-Mata, P., Prado, M., Barros-Velazquez, J., 2006. Preliminary characterization of bacteriocins from *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus mundtii* strains isolated from turbot (*Psetta maxima*). *Food Research International*, 39, 356-364.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis outbreaks—four states, 2008–2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62,637–641.
- Ceyhan, N., Aliç, H., 2012. Bağırsak Mikroflorası ve Probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 5 (1), 107-113.
- Cheesbrough, J. S., J. Green, C. I. Gallimore, P. A. Wright, D. W. Brown., 2000. Widespread environmental contamination with Norwalk-like viruses (NLV) detected in a prolonged hotel outbreak of gastroenteritis. *Epidemiology and Infectious*, 125, 93–98.
- Chen, R.F. ve Lee C.Y., 2014. Adenoviruses types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection. *International Reviews of Immunology*, 1, 45-53.
- Chen, S.T., Tsai, C.N., Lee, Y.S., Lin, C.Y., Huang, K.Y., Chao, H.C., Lai, M.W., Chiu, C.H., 2017. İntestinal microbiome in children with severe and complicated acute viral gastroenteritis. *Scientific Reports*. 7,46130.

- Chhabra, P., Payne, D.C., Szilagyi, P.G., Edwards, K.M., Staat, M.A., Shirley, S.H., Wikswa, M., Nix, W.A., Lu, X., Parashar, U.D., Vinje, J., 2013. Etiology of viral gastroenteritis in children 5 years of age in the United States, 2008–2009. *Journal of Infectious Diseases*, 208, 790–800.
- Chhabra, P., Walimbe, A.M., Chitambar, S.D., 2010. Molecular characterization of three novel intergenotype norovirus GII recombinant strains from western India. *Virus Research*, 147(2), 242–6.
- Chow, C.M., Leung, A.K.C., ve Hon, K.L., 2010. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 3(1), 97–112.
- Clark, B., McKendrick, M., 2004. A review of viral gastroenteritis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 17(5), 461-9.
- Clark, H.F., Glass, R.I., Offit, P.A., 1999. Rotavirus Vaccines. *Vaccines* 3rd ed. Editörler: S.A., Plotkin, W.A., Orenstein. W.B. Saunders, Philadelphia, 987-1005.
- Collado, M.C., Meriluoto, J., Salminen, S., 2008. Adhesion and aggregation properties of probiotic and pathogen strains. *European Food Research and Technology*, 226, 1065–1073.
- Collado, M.C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., ve Salminen, S., 2016. Human gut colonisation may be initiate dinutero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*, 6, 23129.
- Conner, M.E., Ramig, R.F., 1997. Viral enteric diseases. *Viral pathogenesis*. N. Nathanson. Lippicott-Raven, Philadelphia, 713-743.
- Contin, R., Arnoldi, F., Campagna, M, Burrone, O.R., 2010. Rotavirus NSP5 orchestrates recruitmenr of viroplasmic proteins. *Journal of General Virology*, 91 (7), 1782-93.
- Cook, S.M., Glass, R.I., LeBaron, C.W., Ho, M.S., 1990. Global seasonality of rotavirüs infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 68(2),171–7.
- Corzo, G., Gilliland, S.E., 1999. Bile salt hydrolase activity of three strains of *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Dairy Science*, 82 (3), 472-480.
- Crawford., S.E., Mukherjee, S.K., Estes, M.K., Lawton, J.A., Shaw, A.L., Ramig, R.F. ve Prasad, B.V., 2001. Trypsin cleavage stabilizes the rotavirus VP4 spike. *Journal of Virology*, 75, 6052-6061.
- Curns, A.T., Steiner, C.A., Barrett, M., Hunter, K., Wilson, E., Parashar, U.D., 2010. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after

introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *Journal of Infectious Diseases*, 201(11), 1617–24.

- Curtis, V., Cairncross, S., 2003. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infectious Diseases* 3(5), 275–281.
- Dai, Y.C., Xu, Q., Wu, X., Hu, G., Tang, Y., Li, J., Che, Q., Nie, J., 2010. Development of real-time and nested RT-PCR to detect astrovirus and one-year survey of astrovirus in Jiangmen City, China. *Archives of Virology*, 155, 977–982
- Danielsen, M., Wind, A., 2003. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. *International Journal of Food Microbiology*, 82, 1–11.
- Dashti, A.S., Ghahremani, P., Hashempoor, T., Karimi, A., 2016. Molecular Epidemiology of Enteric Adenovirus Gastroenteritis in under-Five-Year-Old Children in Iran. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016,2045697.
- De Angelis, M., Calasso, M., Cavallo, N., Di Cagno, R., Gobbetti, M., 2016. Functional proteomics within the genus *Lactobacillus*. *Proteomics*, 16(6), 946–62.
- Delgado, S., O’Sullivan, E., Fitzgerald, G., Mayo, B., 2007. Subtractive screening for probiotic properties of *Lactobacillus* species from the human gastrointestinal tract in the search for new probiotics. *Journal of Food Science*, 72, 310–315.
- De Ory, F., Avellon, A., Echevarria, J.E., Sanchez-Seco, M.P., Trallero, G., Cabrerizo, M., Casas, I., Pozo, F., Fedele, G., Vicente, D., Pena, M.J., Moreno, A., Niubo, J., Rabella, N., Rubio, G., Perez-Ruiz, M., Rodriguez-Iglesias, M., Gimeno, C., Eiros, J.M., Melon, S., Blasco, M., Lopez-Miragaya, I., Varela, E., Martinez-Sapina, A., Rodriguez, G., Marcos, M.A., Gegundez, M.I., Cilla, G., Gabilondo, I., Navarro, J.M., Torres, J., Aznar, C., Castellanos, A., Guisasola, M.E., Negro, A.I., Tenorio, A., Vazquez-Moron, S., 2013. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *Journal of Medical Virology*, 85, 554–562.
- Djeneba, O., Damintoti, K., Denise, I., Christelle, N.W., Virgilio, P., Adrien, B., Jacques, S., Gustave, K., Salvatore, P., Laya, S., 2007. Prevalence of rotavirus, adenovirus and enteric parasites among pediatric patients attending Saint Camille Medical Centre in Ouagadougou. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(23), 4266–4270.
- Domínguez, A., Torner, N., Ruiz, L., Martínez, A., Barrabeig, I., Camps, N., Godoy, P., Minguell, S., Parro’n, I., Pumare’s, A., Sala, M.R., Bartolome’, R., Pérez, U., de Simo’n, M., Montava, R., Buesa, J., 2008. Aetiology and

epidemiology of viral gastroenteritis outbreaks in Catalonia (Spain) in 2004–2005. *Journal of Clinical Virology*, 43, 126–131.

Donà, D., Mozzo, E., Scamarcia, A., Picelli, G., Villa, M., Cantarutti, L., ve Giaquinto, C., 2016. Community-Acquired Rotavirus Gastroenteritis Compared with Adenovirus and Norovirus Gastroenteritis in Italian Children: A Pediatric Study. *International Journal of Pediatrics*, 2016: 5236243.

Donnenberg, M.S. 2005. Enterobacteriaceae. Editörler: Mandel, G.L.; Bennet, J.E.; Dolin, R. *Principles and practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier- Churchill Livingstone; p.2567-86.

Drinan, D.F., Robin, S., Cogan, T.M., 1976. Citric acid metabolism in hetero- and homofermentative lactic acid bacteria. *Applied And Environmental Microbiology*, 31(4), 481-486.

Dubois, M., Gilles, K.A., Hamilton, J.K., Peters, P.A., Smith, F., 1956. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Analytical Chemistry*, 28, 350-356.

Eberlin, M., Mück, T., Michel, M.C., 2012. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Frontiers in Pharmacology*, 3,93.

Ebrahimi, S., 2013. Ülkemizde geleneksel yöntemler ile üretilen peynir çeşitlerinde *Lactobacillus* cinsi bakterilerin starter özelliklerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Biyoloji Anabilim Dalı. Ankara.

Echavarria, M., 2008. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clinical Microbiology Reviews*, 21,704–715.

Elliott, E.J., 2007. Acute gastroenteritis in children. *British Medical Journal*, 334(7583), 35–40.

Erbaş, M., Uslu, M.K., Erbas, M.O., ve Certel, M., 2006. Effects of fermentation and storage on the organic and fatty acid contents of tarhana, a Turkish fermented cereal food. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19, 294–301.

Erdoğan, Ö., 2011. Rotavirus gastroenteriti olan çocuklarda iki farklı probiyotiğin etkinliklerinin karşılaştırılması, *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.

Esposito, S., Preti, V., Consolo, S., Nazzari, E., Principi, N., 2012. Adenovirus 36 infection and obesity. *Journal of Clinical Virology*, 55,95–100.

Estes, M., Greenberg, H., 2013. Rotaviruses. *Fields virology*, Editörler: D.M., Knipe, P.M. Howley, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 1347-1401.

- Estes, M.K., Kapikian, A.Z., 2007. Rotaviruses. *Fields virology*. 5.th ed. Editörler: D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin, R.A. Lamb, M.A. Martin, B. Roizman, S.E. Straus. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1917–1974.
- Fewtrell, L., Kaufmann, R.B., Kay, D., Enanoria, W., Haller, L., Colford, J.M. Jr., 2005. Water, sanitation, and hygiene interventions to reduce diarrhoea in less developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 5(1), 42–52.
- Fischer, T.K., Viboud, C., Parashar, U., Malek, M., Steiner, C., Glass, R., Simonsen, L., 2007. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003. *Journal of Infectious Diseases*, 195(8), 1117–1125.
- Flewett, T., Bryden, A., Davies, H., 1974. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet*, 2,61–63
- Franco, M.A., Tin, C., Rott, L.S., VanCott, J.L., McGhee, J.R., Greenberg, H.B., 1997. Evidence for CD8+ T-cell immunity to murine rotavirus in the absence of perforin, fas, and gamma interferon. *Journal of Virology*, 71,479–486.
- Forbes, B.A., Sahm, D.F., Weissfeld, A.S. 2007. *Bailey And Scott's Diagnostic Microbiology*. 12th. ed. Philadelphia Mosby Elsevier; 873-90.
- Gallimore, C.I., Taylor, C., Gennery, A.R., Cant, A.J., Galloway, A., Iturriza-Gomara, M., Gray, J.J., 2006. Environmental Monitoring for Gastroenteric Viruses in a Pediatric Primary Immunodeficiency Unit. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(2), 395–399.
- Gaspar, P., Carvalho, A.L., Vinga, S., Santos, H., Neves, A.R., 2013. From physiology to systems metabolic engineering for the production of biochemicals by lactic acid bacteria. *Biootechnology Advances*, 31,764-788.
- Ghoneum, M. ve Gimzewski, J., 2014. Apoptotic effect of a novel kefir product, PFT, on multidrug-resistant myeloid leukemia cells via a hole-piercing mechanism. *International Journal of Oncology*, 44(3), 830-7.
- Gilger, M., Matson, D., Conner, M., Rosenblatt, H., Finegold, M., Estes, M., 1992. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *Journal of Pediatrics*, 120, 912–917.
- Giraffa, G., Chanishvili, N., Widyastuti, Y., 2010. Importance of lactobacilli in food and feed biotechnology. *Research in Microbiology*, 162, 480-487.

- Gismondo, M.R., Drago, L., Lombardi, A., 1999. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 12, 287–292.
- Glass, R.I., Noel, J., Mitchell, D., Herrmann, J.E., Blacklow, N.R., Pickering, L.K., Dennehy, P., Ruiz-Palacios, G., de Guerrero, M.L., Monroe, S.S., 1996. The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: a review. *Archives of Virology Supplementum*, 12, 287–300.
- Glass, R.I., Parashar, U.D., Bresee, J.S., Turcios, R., Fischer, T.K., Widdowson, M.A., Jiang, B., Gentsch, J.R., 2006. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*, 368(9532), 323–332.
- Gobbetti, M., De Angelis, M., Corsetti, A., Di Cagno, R., 2005. Biochemistry and physiology of sourdough lactic acid bacteria. *Trends in Food Science and Technology*, 16, 57–69.
- Gonzalez-Ochoa, G., Flores-Mendoza, L.K., Icedo-Garcia, R., Gomez-Flores, R., Tamez-Guerra, P., 2017. Modulation of rotavirus severe gastroenteritis by the combination of probiotics and prebiotics. *Archives in Microbiology*, 199(7), 953-961.
- Goh, Y., Klaenhammer, T.R., 2009. Genomic features of *Lactobacillus* species. *Frontiers in Bioscience*, 14, 1362-1386.
- González, G.G., Liprandi, F., Ludert, J.E., 2011. Molecular epidemiology of enteric viruses in children with sporadic gastroenteritis in Valencia, Venezuela. *Journal of Medical Virology*, 83, 1972-1982.
- Grandy, G., Medina, M., Soria, R., Araya, M., 2010. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotics preparations in Bolivian children. *Biomed Center: Infectious Diseases*, 10,253.
- Green, J., Wright, P.A., Gallimore, C.I., Mitchell, O., Morgan-Capner, P., Brown, D.W.G., 1998. The role of environmental contamination with small round structured viruses in a hospital outbreak investigated by reversetranscriptase polymerase chain reaction assay. *Journal of Hospital Infection*, 39,39–45.
- Gruner, D., Paris, S., Schwendicke, F., 2016. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 48,16–25.
- Guarino, A., Canani, R.B., Spagnuolo, M.I., Albano, F., Di Benedetto, L., 1997. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 25(5),516-9.

- Guarner, F., Khan, A.G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., Krabshuis, J., Lemair, T., Kaufmann, P., de Paula, J.A., Fedorak, R., Shanahan, F., Sanders, M.E., Szajewska, H., Ramakrishna, B.S., Karakan, T., Kim, N., 2012. World Gastroenterology Organization: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46, 468–481.
- Guidotti, L.G., Chisari, F.V., 2001. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual Review of Immunology*, 19,65–91.
- Guo, L., Gonzalez, R., Zhou, H., Wu, C., Vernet, G., Wang, Z., Wang, J., 2012. Detection of three human adenovirus species in adults with acute respiratory infection in China. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 31, 1051–1058.
- Gülel, Ş., 2014. Molecular identification and probiotic properties of ‘Lactobacillus acidophilus group’ isolates from Turkish kefir. Master thesis, Biotechnology, Ankara.
- Hand, T.W., Dos Santos, L.M., Bouladoux, N., Molloy, M.J., Pagán, A.J., Pepper, M., Maynard, C.L., Elson, C.O. 3rd., Belkaid, Y., 2012. Acute gastrointestinal infection induces long-lived microbiota-specific T cell responses. *Science*, 337, 1553–1556.
- Heemskerk, B., Veltrop-Duits, L.A., van Vreeswijk, T., ten Dam, M.M., Heidt, S., Toes, R.E., van Tol, M.J., Schilham, M.W., 2003. Extensive crossreactivity of CD4₊ adenovirus-specific T cells: implications for immunotherapy and gene therapy. *Journal of Virology*, 77,6562–6566.
- Heravi, R.M., Kermanshahi, H., Sankian, M., Nasirsi, M.R., Moussavi, A.H., Nasirai, L.R. ve Varasteh, A.R., 2011. Screening of lactobacilli bacteria isolated from gastrointestinal tract of broiler chickens for their use as probiotic. *African Journal of Microbiology Research*, 5(14), 1858-1868.
- Hogg, J.C., 2001. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164,S71–S75.
- Hohlweg, U., Dorn, A., Hosel, M., Webb, D., Buettner, R., Doerfler, W., 2004. Tumorigenesis by adenovirus type 12 in newborn Syrian hamsters. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 273, 215–244.
- Hoshino, Y., Kapikian, A.Z., 2000. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *Journal of Health Population and Nutrition*, 18,5-14.

- Huang, R., Wang, K., Hu, J., 2016. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 8, 483.
- Huang, Y.F., Liu, P.Y., Chen, Y.Y., Nong, B.R., Huang, I.F., Hsieh, K.S., Chen, K.T., 2014. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48, 37–42.
- Hwanhlem, N., Watthanasakphuban, N., Riebroy, S., Benjakul, S., H-Kittikun, A., Maneerat, S., 2010. Probiotic lactic acid bacteria from Kung-Som: isolation, screening, inhibition of pathogenic bacteria. *International Journal of Food Science and Technology*, 45, 594-601.
- Ishiko, H., Shimada, Y., Konno, T., Hayashi, A., Ohguchi, T., Tagawa, Y., Aoki, K., Ohno, S., Yamazaki, S., 2008. Novel human adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 46, 2002–2008.
- Ison, M.G., 2006. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 43, 331–339.
- Ito, H., Otabe, O., Katsumi, Y., Matsui, F., Kidowaki, S., Mibayashi, A., Nakagomi, T., Nakagomi, O., 2011. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. *Vaccine*, 29(44),7807–10.
- Jacobsen, C.N., Nielsen, V.R., Hayford, A.E., Moller, P.L., Michaelsen, K.F., Pærregaard, A., Sandström, B., Tvede, M., Jakobsen, M., 1999. Screening of Probiotic Activities of Forty-Seven Strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro Techniques and Evaluation of the Colonization Ability of Five Selected Strains in Humans. *Applied And Environmental Microbiology*, 65(11), 4949-4956.
- Jalal, H., Bibby, D.F., Tang, J.W., Bennett, J., Kyriakou, C., Peggs, K., Cubitt, D., Brink, N.S., Ward, K.N., Tedder, R.S., 2005. First reported outbreak of diarrhea due to adenovirus infection in a hematology unit for adults. *Journal of Clinical Microbiology*, 43,2575–2580.
- Jain, S., Vashistt, J., Changotra, H., 2014. Rotaviruses: is their surveillance needed? *Vaccine*, 32,3367–3378.
- Javier, R.T., 1994. Adenovirus type 9 E4 open reading frame 1 encodes a transforming protein required for the production of mammary tumors in rats. *Journal of Virology*, 68, 3917–3924.

- Jiang, J.Q., He, X-S., Feng, N., Greenberg, H.B., 2008. Qualitative and quantitative characteristics of rotavirus-specific CD8 T cells vary depending on the route of infection. *Journal of Virology*, 82,6812–6819.
- Jin, Y., Cheng, W.X., Yang, X.M., Jin, M., Zhang, Q., Xu, Z.Q., Yu, J.M., Zhu, L., Yang, S.H., Liu, N., Cui, S.X., Fang, Z.Y., Duan, Z.J., 2009. Viral agents associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Lanzhou, China. *Journal of Clinical Virology*, 44,238–241.
- Jones, M.S., Harrach, B., Ganac, R.D., Gozum, M.M., Dela Cruz, W.P., Riedel, B., Pan, C., Delwart, E.L., Schnurr, D.P., 2007. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *Journal of Virology*, 81, 5978–5984.
- Kamel, W., Segerman, B., Oberg, D., Punga, T., Akusjarvi, G., 2013. The adenovirus VA RNA-derived miRNAs are not essential for lytic virüs growth in tissue culture cells. *Nucleic Acids Researces*, 41,4802–4812.
- Kapikian, A.Z., 1993. Viral gastroenteritis. *Journal of the American Medical Association*, 269(5), 627–630.
- Kapoor, A., Slikas, E., Simmonds, P., Chieochansin, T., Naeem, A., Shaukat, S., Alam, M.M., Sharif, S., Angez, M., Zaidi, S., Delwart, E., 2009. A newly identified bocavirus species in human stool. *Journal of Infectious Diseases*, 199,196–200.
- Kılıç, S., 2001. Probiyotik özelliğindeki laktik asit bakterileri. *Süt Endüstrisinde Laktik Asit Bakterileri*. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, İzmir, 363-423.
- Kim, Y.J., Boeckh, M., Englund, J.A., 2007. Community respiratory virüs infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 28,222–242.
- King, C.K., Glass, R., Bresee, J.S., Duggan, C., 2003. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *The Morbidity and Mortality Weekly Report- Recommendations and Reports*, 52(RR-16), 1–16.
- Kirtzalidou, E., Pramateftaki, P., Kotsou, M., Kyriacou, A., 2011. Screening for *lactobacilli* with probiotic properties in the infant gut microbiota. *Anaerobe*, 17(6),440-443.
- Klopper, K.B., Deane, S.M., Dicks, L.M.T., 2017. Aciduric Strains of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus rhamnosus*, Isolated from Human Feces, Have Strong Adhesion and Aggregation Properties. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, DOI 10.1007/s12602-017-9307-5.

- Kotsou, M.G., Mitsou, E.K., Oikonomou, I.G., Kyriacou, A.A., 2008. In vitro assessment of probiotic properties of *Lactobacillus* strains from infant gut microflora. *Food Biotechnology*, 22, 1-17.
- Krieg, N.R., Holt, J.G., 1984. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1043-1234.
- Kuklin, N.A., Rott, L., Feng, N., Conner, M.E., Wagner, N., Müller, W., Greenberg, H.B. 2001., Protective intestinal anti-rotavirus B cell immunity is dependent on $\alpha 4\beta 7$ integrin expression but does not require IgA antibody production. *Journal of Immunology*, 166,1894–1902.
- Lankester, A.C., van Tol, M.J., Claas, E.C., Vossen, J.M., Kroes, A.C., 2002. Quantification of adenovirus DNA in plasma for management of infection in stem cell graft recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 34,864–867.
- La Rosa, G., Della Libera, S., Petricca, S., Iaconelli, M., Donia, D., Saccucci, P., Cenko, F., Xhelilaj, G., Divizia, M., 2015. Genetic Diversity of Human Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis, Albania, 2013-2015. *Biomed Research International*, 2015,142912.
- Lee, J., Choi, E.H., Lee, H.J., 2010. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991–2007). *Journal of Medical Virology*, 82,624–631.
- Lee, D.K., Park, J.E., Kim, M.J., Seo, J.G., Lee, J.H., Ha, N.J., 2015. Probiotic bacteria, *B. longum* and *L. acidophilus* inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients. *Clinics and Researces in Hepatology and Gastroenterology*, 39,237–244.
- Lee, J.I., Chung, J.Y., Han, T.H., Song, M.O., Hwang, E.S., 2007. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *Journal of Infectious Diseases*, 196(7),994–7.
- Leen, A.M., Rooney, C.M., 2005. Adenovirus as an emerging pathogen in immunocompromised patients. *British Journal of Haematology*, 128, 135–144.
- Lepage, P., 2008. Rotavirus.Evidence for vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 7,1-2.
- Leroy, F., Falony, G., ve de Vuyst, L., 2008. Latest developments in probiotics. *Meat Biotechnology*, 217-229.
- Leruez-Ville, M., Chardin-Ouachee, M., Neven, B., Picard, C., Le Guinche, I., Fischer, A., Rouzioux, C., Blanche, S., 2006. Description of an adenovirus

- A31 outbreak in a paediatric haematology unit. *Bone Marrow Transplantation*, 38,23–28.
- Lessa, F.C., Gould, P.L., Pascoe, N., Erdman, D.D., Lu, X., Bunning, M.L., Marconi, V.C., Lott, L., Widdowson, M.A., Anderson, L.J., Srinivasan, A., 2009. Health care transmission of a newly emergent adenovirus serotype in health care personnel at a military hospital in Texas, 2007. *Journal of Infectious Diseases*, 200,1759–1765.
- Lin, H.C., Kao, C.L., Lu, C.Y. Lee, C.N., Chiu, T.F., Lee, P.I., Tseng, H.Y., Hsu, H.L., Lee, C.Y., Huang, L.M., 2000. Enteric adenovirus infection in children in Taipei. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 33(3), 176–180.
- Lin, K.H., Lin, Y.C., Chen, H.L., Ke, G.M., Chiang, C.J., Hwang, K.P., Chu, P.Y., Lin, J.H., Liu, D.P., Chen, H.Y., 2004. A two decade survey of respiratory adenovirus in Taiwan: the reemergence of adenovirus types 7 and 4. *Journal of Medical Virology*, 73,274–279.
- Lion, T., 2014. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(3), 441–462.
- Lion, T., Kosulin, K., Landlinger, C., Rauch, M., Preuner, S., Jugovic, D., Potschger, U., Lawitschka, A., Peters, C., Fritsch, G., Matthes-Martin, S., 2010. Monitoring of adenovirus load in stool by real-time PCR permits early detection of impending invasive infection in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 24,706–714.
- Lion, T., Baumgartinger, R., Watzinger, F., Matthes-Martin, S., Suda, M., Preuner, S., Futterknecht, B., Lawitschka, A., Peters, C., Potschger, U., Gadner, H., 2003. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood*, 102,1114–1120.
- Ljungh, A., Wadström, T., 2009. *Lactobacillus* Molecular Biology: From Genomics to Probiotics. Caister Academic Press, ISBN 978-1-904455-41-7.
- Logan, C., O'Leary, J.J., O'Sullivan, N., 2006. Real-time reverse transcription-PCR for detection of rotavirus and adenovirus as causative agents of acute viral gastroenteritis in children. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(12),3860-4.
- Luby, S.P., Agboatwalla, M., Feikin, D.R. Painter, J., Billhimer, W., Altaf, A., Hoekstra, R.M., 2005. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9481), 225–233.

- Luchs, A. ve Timenetsky, M.C., 2015. Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. *Einstein (Sao Paulo)*, 14(2), 278-87.
- Lu, L., Jia, R., Zhong, H., Xu, M., Su, L., Cao, L., Dong, Z., Dong, N., Xu, J., 2015. Molecular characterization and multiple infections of rotavirus, norovirus, sapovirus, astrovirus and adenovirus in outpatients with sporadic gastroenteritis in Shanghai, China, 2010-2011. *Archives of Virology*, 160(5), 1229-38.
- Lynch, J.P., Fishbein, M., Echavarría, M., 2011. Adenovirus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32,94–511.
- Madisch, I., Wolfel, R., Harste, G., Pommer, H., Heim, A., 2006. Molecular identification of adenovirus sequences: a rapid scheme for early typing of human adenoviruses in diagnostic samples of immunocompetent and immunodeficient patients. *Journal of Medical Virology*, 78,1210–1217.
- Mameli, C., Zuccotti, G.V., 2013. The impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia. *Current Infectious Diseases Reports*, 15,197–202.
- Manning, A., Russell, V., Eastick, K., Leadbetter, G.H., Hallam, N., Templeton, K., Simmonds, P., 2006. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *Journal of Infectious Diseases*, 194(9),1283–90.
- Martin-Cabezas, R., Davideau J.L, Tenenbaum H., Huck O., 2016. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 520–530.
- Martin, R., Jimenez, E., Olivares, M., Marin, M.L., Fernandez, L., Xaus, J., Rodriguez, J.M., 2006. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *International Journal of Food Microbiology*, 112, 35-43.
- Matthes-Martin, S., Boztug, H., Lion, T., 2013. Diagnosis and treatment of adenovirus infection in immunocompromised patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 11,1017–1028.
- Matthes-Martin, S., Feuchtinger, T., Shaw, P.J., Engelhard, D., Hirsch, H.H., Cordonnier, C., Ljungman, P., 2012. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transplant Infectious Disease*, 14,555–563.

- Matthijnssens, J., Otto, P.H., Ciarlet, M., Desselberger, U., Van Ranst, M., Johne, R., 2012. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Archives of Virology*, 157,1177–1182.
- Mattner, F., Sykora, K.W., Meissner, B., Heim, A., 2008. An adenovirus type F41 outbreak in a pediatric bone marrow transplant unit: analysis of clinical impact and preventive strategies. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 27,419–424.
- Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L.F., Breese, J.S., Shapiro, C. et al .1999. Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 5,607–625.
- Mehrnia, L., 2013. Anne sütü ile beslenen bebeklerin dışkılarından izole edilen *Lactobacillus* türlerinin bazı probiyotik özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- Mendez, E., Arias, C.F., 2007. Astroviruses. *Fields' virology*, 4th ed. Editörler: D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin, R.A. Lamb, M.A. Marin, B. Roizman, S.E. Straus. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 981–997.
- Meqdam, M.M., Thwiny, I.R., 2007. Prevalence of group a rotavirus, enteric adenovirus, norovirus and astrovirus infections among children with acute gastroenteritis in Al-Qassim, Saudi Arabia. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 23(4),551–555.
- Mitchell, D.K., Pickering, L.K., 1998. Gastroenteritis. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10th.ed. Editörler: S.L. Katz, A.A. Gershon, P.J. Hotez. Mosby Year Book, Missouri, 116-139.
- Mladenova, Z., Steyer, A., Steyer, A.F., Ganesh, B., Petrov, P, Tchervenjakova, T., Iturriza-Gomara, M., 2015. Aetiology of acute paediatric gastroenteritis in Bulgaria during summer months:prevalence of the viral infections. *Journal of Medical Microbiology*, 14,00229.
- Morelli, M., Dennis, A.F., Patton, J.T., 2015. Putative E3 ubiquitin ligase of human rotavirus inhibits NF- κ B activation by using molecular mimicry to target β -TrCP. *MBio* 6, e02490–e02514.
- Moro, M.R., Bonville, C.A., Suryadevara, M., Cummings, E., Faddoul, D., Kobayaa, H., Branigan, P.J., Domachowske, J.B., 2009. Clinical features, adenovirus types, and local production of inflammatory mediators in adenovirus infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(5),376–380.
- Mossel, E., Estes, M., Ramig, F., 2015. Coding assignments and virion locations of rotavirus proteins and 3D structure of the rotavirus particle. http://www.reoviridae.org/dsrna_virus_proteins/rotavirus%20figure.htm (2017 Haziran 20).

- Moyo, J.S., Maselle, Y.S., Matee, I.M., Langeland, N., Mylvaganam, H., 2007. Identification of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from infants and children in Dar es Salaam, Tanzania. *BioMed Central Infectious Diseases*, 92, 1–7.
- Murgas Torrazza, R. ve Neu, J., 2011. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *Journal of Perinatology*, 31, S29–34.
- Murphy, T.V., Gargiullo, P.M., Massoudi, M.S., Nelson, D.B., Jumaan, A.O., Okoro, C.A., Zanardi, L.R., Setia, S., Fair, E., LeBaron, C.W., Wharton, M., Livengood, J.R., 2001. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 344(8), 564–572.
- Nelson, A.M., Walk, S.T., Taube, S., Taniuchi, M., Houpt, E.R., Wobus, C.E., Young, V.B., 2012. Disruption of the human gut microbiota following Norovirus infection. *PLoS One*, 7(10), e48224.
- Nemeth, V. ve Pflughar, N. 2017. Diarrhea. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448082/> (2017 Haziran 20)
- Nguyen, T.A., Yagyu, F., Okame, M., Phan, T.G., Trinh, Q.D., Yan, H., Hoang, K.T., Cao, A.T., Le Hoang, P., Okitsu, S., Ushijima, H., 2007. Diversity of viruses associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Journal of Medical Virology*, 79(5), 582–90.
- Nilsson, E.C., Storm, R.J., Bauer, J., Johansson, S.M., Lookene, A., Angstrom, J., Hedenstrom, M., Eriksson, T.L., Frangsmyr, L., Rinaldi, S., Willison, H.J., Pedrosa Domellof, F., Stehle, T., Arnberg, N., 2011. The GD1a glycan is a cellular receptor for adenoviruses causing epidemic keratoconjunctivitis. *Nature Medicine*, 17,105–109.
- Niyogi SK. 2005. Shigellosis. *Journal of Microbiology*; 43:133-143.
- Olçay Kanbur, Ş.M., 2010. 5 yaş altındaki çocuklarda hastane kaynaklı rotavirüs enfeksiyon sıklığı, enfeksiyon gelişimi üzerine etkili faktörler ve virüsün tiplendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara.
- Olivares, M., Diaz-Ropeo, M.P., Martin, R., Rodriguez, J.M, Xausi, J., 2006. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *Journal of Applied Microbiology*, 101,72-9.
- Oshiro, M., Shinto, H., Tashiro, Y., Miwa, N., Sekiguchi, T., Okamoto, M., Ishizaki, A., Sonomoto, K., 2009. Kinetic modeling and sensitivity analysis of xylose

- metabolism in *Lactococcus lactis* IO-1. Journal of Bioscience Bioengineering, 108,376–384.
- Ouyang, Y., Ma, H., Jin, M., Wang, X., Wang, J., Xu, L., Lin, S., Shen, Z., Chen, Z., Qiu, Z., Gao, Z., Peng, L., Li, J., 2012. Etiology and epidemiology of viral diarrhea in children under the age of five hospitalized in Tianjin, China. Archives of Virology, 157,881–887.
- Ozsari, T., Bora, G., Kaya, B., Yakut, K., 2016. The Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in the Childhood Gastroenteritis. Jundishapur Journal of Microbiology, 9(6), e34867.
- Öner, Ö., 2012. Bifidobacterium ve *Lactobacillus* cinsi bakterilerin kolesterol giderim özellikleri ile safra tuzu hidrolaz (BSH) enzim aktivitesinin ve geninin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Özbilgin A. 2006. Bağırsak Protozoonları. ANKEM Dergisi;20(Ek 2):166- 169.
- Öztaş, S., 2014. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığı ve rotavirüsün moleküler epidemiyolojisi. Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.
- Papamanoli, E., Tzanetakis, N., Litopoulou-Tzanetaki, E., Kotzekidou, P., 2003. Characterization of lactic acid bacteria isolated from a Greek dry-fermented sausage in respect of their technological and probiotic properties. Meat Science. 859–867.
- Parashar, U.D., Gibson, C.J., Bresee, J.S., Glass, R.I., 2006. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerging Infectious Disease Journal, 1,304-6.
- Parker, M.T., 1983. *Streptococcus* and *Lactobacillus*. Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, virology and immunity. London, 173-211.
- Patton, J.T., 1995. Structure and function of rotavirus RNA-binding proteins. Journal of General Virology, 76(pt11), 2633-44.
- Payne, D.C., Staat, M.A., Edwards, K.M., Szilagyi, P.G., Gentsch, J.R., Stockman, L.J., Curns, A.T., Griffin, M., Weinberg, G.A., Hall, C.B., Fairbrother, G., Alexander, J., Parashar, U.D., 2008. Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. Pediatrics 122(6), 1235–1243.
- Perez-Schael, I., Guntinas, M.J., Perez, M., Pagone, V., Rojas, A.M., González, R., Cunto, W., Hoshino, Y., Kapikian, A.Z., 1997. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. The New England Journal of Medicine, 337(17), 1181–1187.

- Pickering, L.K., Bartlett, A.V., Reves, R.R., Morrow, A., 1988. Asymptomatic excretion of rotavirus before and after rotavirus diarrhea in children in day care centers. *Journal of Pediatrics*, 112(3), 361–365.
- Plumed-Ferrer, C., Koistinen, K.M., Tolonen, T.N., Lehesranta, S.J., Karenlampi, S.O., Makimattila, E., Joutsjoki, V., Virtanen, V. and von Wright, A. 2008. Comparative study of sugar fermentation and protein expression patterns of two *Lactobacillus plantarum* strains grown in three different media. *Applied and Environmental Microbiology*, 74,5349-5358.
- Prasad, B.V., Chiu, W., 1994. Structure of rotavirus. *Topics in Microbiology and Immunology*, 185, 9-29.
- Qurei, L., Seto, D., Salah, Z., Azzeh, M., 2012. A molecular epidemiology survey of respiratory adenoviruses circulating in children residing in Southern Palestine. *PLoS One* 7:e42732.
- Rahman, M., Matthijssens, J., Yang, X., Delbeke, T., Arijs, I., Taniguchi, K., Iturriza-Gómara, M., Iftekharuddin, N., Azim, T., Van Ranst, M., 2007. Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. *Journal of Virology*, 81,2382–2390.
- Rainsford, E.W., McCrae, M.A., 2007. Characterization of the NSP6 protein product of rotavirus gene 11. *Virus Research*, 130(1-2), 193-201.
- Rheingans, R.D., Heylen, J., Giaquinto, C., 2006. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense?. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 25, S48–55.
- Robinson, C.M., Singh, G., Lee, J.Y., Dehghan, S., Rajaiya, J., Liu, E.B., Yousuf, M.A., Betensky, R.A., Jones, M.S., Dyer, D.W., Seto, D., Chodosh, J., 2013. Molecular evolution of human adenoviruses. *Scientific Reports*. 3,1872.
- Robinson, C.M., Seto, D., Jones, M.S., Dyer, D.W., Chodosh, J., 2011. Molecular evolution of human species D adenoviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 11,1208–1217.
- Rocholl, C., Gerber, K., Daly, J., Pavia, A.T., Byington, C.L., 2004. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics*, 113, e51–e56.
- Rodriguez-Diaz, J., Rubilar-Abreu, E., Spitzner, M., Hedlund, K.O., Liprandi, F., Svensson, L., 2008. Design of a multiplex nested PCR for genotyping of the NSP6 from group A rotavirus. *Journal of Virologic Methods*, 149(2), 240-5.
- Rosengaus, R.B., Zecher, C.N., Schultheis, K.F., Brucker, R.M. and Bordenstein S.R., 2011. Disruption of the termite gut microbiota and its prolonged

consequences for fitness. *Applied and Environmental Microbiology*, 77, 4303–4312.

- Rota, S., Fidan, I., 2007. Noninflamatuvar ishallerin patogenezini. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 37,234-241.
- Rowe, J.P., Huebner, R.J., Gilmore, L.K., Parrott, R.H., Ward, T.G., 1953. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 84, 570–573.
- Royuela, E., Negrodo, A., Sanchez-Fauquier, A., 2006. Development of a one step real-time RT-PCR method for sensitive detection of human astrovirus. *Journal of Virological Methods*, 133,14–19.
- Ruiz-Palacios, G.M., Perez-Schael, I., Velazquez, F.R., Abate, H., Breuer, T., Clemens, S.C., Chevart, B., Espinoza, F., Gillard, P., Innis, B.L., Cervantes, Y., Linhares, A.C., López, P., Macías-Parra, M., Ortega-Barría, E., Richardson, V., Rivera-Medina, D.M., Rivera, L., Salinas, B., Pavía-Ruz, N., Salmerón, J., Rüttimeann, R., Tinoco, J.C., Rubio, P., Nuñez, E., Guerrero, M.L., Yarzabal, J.P., Damaso, S., Tornieporth, N., Sáez-Llorens, X., Vergara, R.F., Vesikari, T., Bouckennooghe, A., Clemens, R., De Vos, B., O’Ryan, M., 2006. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*, 354(1), 11–22.
- Russell, K.L., Broderick, M.P., Franklin, S.E., Blyn, L.B., Freed, N.E., Moradi, E., Ecker, D.J., Kammerer, P.E., Osuna, M.A., Kajon, A.E., Morn, C.B., Ryan, M.A., 2006. Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting. *Journal of Infectious Diseases*, 194,877–885.
- Rutala, W.A., Peacock, J.E., Gergen, M.F., Sobsey, M.D., Weber, D.J., 2006. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50,1419–1424.
- Salminen, S., Deighton, M.A., Benno, Y., Gorbach, S.L., 1998. Lactic acid bacteria in health and disease. *Lactic acid bacteria: microbiology and functional aspects*. 2nd ed. Editörler: S. Salminen, A. Wright, Marcel Dekker Inc, New York, 211-254.
- Sanders, M.E., Guarner, F., Guerrant, R., Holt, P.R., Quigley, E.M., Sartor, R.B., Sherman, P.M., Mayer, E.A., 2013. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*, 62, 787–796.

- Santosham, M., 2002. Oral rehydration therapy: reverse transfer of technology. *Archives of Pediatrics Adolescent Medicine*, 156(12),1177-1179.
- Santos, N., Hoshino, Y., 2005. Global distribution of rotavirus serotypes/ genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Reviews in Medical Virology*, 15,29–56.
- Seçkin, A.K., Baladura, E., 2011. Süt ve Süt Ürünlerinin Fonksiyonel Özellikleri. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7 (1), 27–38.
- Settani, L., ve Corsetti, A., 2008. Application of bacteriocins in vegetable food biopreservation. *International Journal of Food Microbiology*, 121(2), 123-38.
- Shauer, A., Gotsman, I., Keren, A., Zwas, D.R., Hellman, Y., Durst, R., Admon, D., 2013. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *The Israel Medical Association Journal*, 15, 180–185.
- Shimizu, H., Phan, T.G., Nishimura, S., Okitsu, S., Maneekarn, N., Ushijima, H., 2007. An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan. *Infection, Genetics and Evolution*, 7,279–284.
- Shokrollahi, M.R., Noorbakhsh, S., Monavari, H.R., Darestani, S.G., Motlagh, A.V., Nia, S.J., 2014. Acute Nonbacterial Gastroenteritis in Hospitalized Children: A Cross Sectional Study. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 7,12.
- Shokryazdan, P., Sieo, C.C., Kalavathy, R., Liang, J.B., Alitheen, N.B., Faseleh Jahromi, M., Ho, Y.W., 2014. Probiotic Potential of *Lactobacillus* Strains with Antimicrobial Activity against Some Human Pathogenic Strains. *BioMed Research International*, 2014,927268.
- Smith, P.J., Schwartz, B., Mokdad, A., Bloch, A.B., McCauley, M., Murphy, T.V., 2003. The first oral rotavirus vaccine, 1998– 1999: estimates of uptake from the National Immunization Survey. *Public Health Reports*, 118(2), 134–143.
- Sneath, P.H.A., Mair, N.S., Sharpe, M.E., Holt, J.G., 1986. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Williams&Wilkins, London.
- Soller, J.A., Bartrand, T., Ashbolt, N.J., Ravenscroft, J., Wade, T.J., 2010. Estimating the primary etiologic agents in recreational freshwaters impacted by human sources of faecal contamination. *Water Research*, 44,4736–4747.
- Subodh, S., Bhan, M.K., Ray, P., 2006. Genetic characterization of VP3 gene of group A rotaviruses, *Virus Genes*, 33(2), 142-5.
- Svraka, S., Duizer, E., Vennema, H., de Bruin, E., van der Veer, B., Dorresteyn, B., Koopmans, M., 2007. Etiological role of viruses in outbreaks of acute

- gastroenteritis in the Netherlands from 1994 through 2005. *Journal of Clinical Microbiology*, 45,1389–1394.
- Szajewska, H., Konarska, Z., Kołodziej, M., 2016. Probiotic Bacterial and Fungal Strains: Claims with Evidence. *Journal of Digestive Diseases*, 34,251–259.
- Szajewska, H., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Kolacek, S., Shamir, R., Vandenplas, Y., Weizman, Z., 2014. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58, 531–539.
- Şahin, N., 2012. Hayvan kaynaklı *Lactobacillus* türlerinin bazı probiyotik özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Tabain, I., Ljubin-Sternak, S., Cepin-Bogovic, J., Markovinovic, L., Knezovic, I., Mlinaric-Galinovic, G., 2012. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 31,680–684.
- Tam, C.C., O'Brien, S.J., Tompkins, D.S., Bolton, F.J., Berry, L., Dodds, J., Choudhury, D., Halstead, F., Iturriza-Gómara, M., Mather, K., Rait, G., Ridge, A., Rodrigues, L.C., Wain, J., Wood, B., Gray, J.J., 2012. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infectious intestinal disease. *Clinical Infectious Diseases*, 54, 1275-1286.
- Tanışman İşim, H., 2016. Bakteriyel Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Tannock, G.W., 1999. Identification of *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*. *Current Issues in Molecular Biology*, 1(1), 53–64.
- Tannock, G.W., 2004. A special fondness for lactobacilli. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(6), 3189-94.
- Tanrıöver, M.; Aksoy, D.; Unal, S. 2012. Use of probiotics in various diseases: evidence and promises. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 122(11); 72-77.
- Temmerman, R., Pot, B., Huys, G., Swings, J., 2003. Identification and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Isolates from Probiotic Products. *International Journal of Food Microbiology*, 81, 1-10.

- The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO). Why children are still dying and what can be done, http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf (2017 Haziran 20)
- Tieking, M., Kaditzky, S., Ganzle, M.G., Vogel, R.F., 2003. Biodiversity and potential for baking applications of glycosyltransferases in lactobacilli for use in sourdough fermentation. Sourdough, from fundamentals to applications, Editör: L. de Vuyst, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, 58-59.
- Tokatlı Demirok, N., 2014. Bebeklerden izole edilen *Lactobacillus* spp.'nin fonksiyonel özelliklerinin belirlenmesi. Doktora Tezi, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Tekirdağ.
- Tolentino-Ruiz, R., Montoya-Varela, D., Garcí'a-Espitia, M., Salas-Benito, M., Gutiérrez-Escolano, A., Gómez-García, C., Figueroa-Arredondo, P., Salas-Benito, J., De Nova-Ocampo, M., 2012. Development of a Multiplex PCR Assay to Detect Gastroenteric Pathogens in the Feces of Mexican Children. *Current Microbiology*, 65,361–368.
- Traore', O., Belliot, G., Mollat, C., Piloquet, H., Chamoux, C., Laveran, H., Monroe, SS., Billaudel, S., 2000. RT-PCR identification and typing of astrovirus and norwalk-viruses in hospitalized patients with gastroenteritis: evidence of nosocomial infections. *Journal of Clinical Virology*, 17,151–158.
- Trentin, J.J., Yabe, Y., Taylor, G., 1962. The quest for human cancer viruses. *Science*, 137, 835–841.
- Trinh, H.V., Lesage, G., Chennampampil, V., Vollenweider, B., Burckhardt, C.J., Schauer, S., Havenga, M., Greber, U.F., Hemmi, S., 2012. Avidity binding of human adenovirus serotypes 3 and 7 to the membrane cofactor CD46 triggers infection. *Journal of Virology*, 86,1623–1637.
- Tsai, C.C.; Lin, P.P.; Hsieh, Y.M., 2008. Three *Lactobacillus* strains from healthy infant stool inhibit enterotoxigenic *Escherichia coli* grown in vitro. *Anaerobe*, 14, 61-7.
- Tulumoglu, Ş., Yuksekdağ, Z.N., Beyatli, Y., Şimsek, Ö., Çınar, B., Yaşar, E., 2013. Probiotic properties of lactobacilli species isolated from children's feces. *Anaerobe*, 24, 36e42.
- Uymaz, B., 2010. Probiyotikler ve Kullanım Alanları. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 16(1), 95-104.
- Uysal, G., Doğru, U., Aysev, D., Karabiber, N., 1997. *Campylobacter jejuni* gastroenteritis in Turkish children. *Infection*, 25,159-62.

- Valerie, M.M., Rawson, H.L., 1999. Effects of exopolysaccharide-producing strains of thermophilic lactic acid bacteria on the texture of stirred yoghurt. *International Journal of Food Science and Technology*, 34, 137-143.
- Vandenplas, Y., 2016. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 12,002.
- Velazquez, F.R., Matson, D.O., Calva, J.J., Guerrero, L., Morrow, A.L., Carter-Campbell, S., Glass, R.I., Estes, M.K., Pickering, L.K., Ruiz-Palacios, G.M., 1996. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *The New England Journal of Medicine*, 335(14), 1022–1028.
- Vesikari, T., Matson, D.O., Dennehy, P., Van Damme, P., Santosham, M., Rodriguez, Z., Dallas, M.J., Heyse, J.F., Gouveia, M.G., Black, S.B., Shinefield, H.R., Christie, C.D., Ylitalo, S., Itzler, R.F., Coia, M.L., Onorato, M.T., Adeyi, B.A., Marshall, G.S., Gothefors, L., Campens, D., Karvonen, A., Watt, J.P., O'Brien, K.L., DiNubile, M.J., Clark, H.F., Boslego, J.W., Offit, P.A., Heaton, P.M. 2006. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 354(1), 23–33.
- Wan, G.H., Huang, C.G., Huang, Y.C., Huang, J.P., Yang, S.L., Lin, T.Y., Tsao, K.C., 2012. Surveillance of airborne adenovirus and *Mycoplasma pneumoniae* in a hospital pediatric department. *PLoS One* 7:e33974.
- Wang, H., Li, Z.Y., Liu, Y., Persson, J., Beyer, I., Moller, T., Koyuncu, D., Drescher, M.R., Strauss, R., Zhang, X.B., Wahl, J.K., Urban, N., Drescher, C., Hemminki, A., Fender, P., Lieber, A., 2011. Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11 and 14. *Nature Medicine*, 17,96–104.
- Weinstein, M., 2006. Seizures and encephalopathy as the presenting sign of viral gastroenteritis. *Pediatric Emergency Care*, 22(8),579–81.
- WHO. 2007. Rotavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 82(32), 285–295.
- WHO. World health statistics. 2008. www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html (2017 Haziran 20).
- Wilhelmi, I., Roman, E., Sanchez-Fauquier, A., 2003. Viruses causing gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection*, 9,247–262.
- Williams, M., Rosé, J., Rott, L., Franco, M., Greenberg, H., Butcher, E., 1998. The memory B cell subset that is responsible for the mucosal IgA response and humoral immunity to rotavirus expresses the mucosal homing receptor, $\alpha 4 \beta 7$. *Journal of Immunology*, 161,4227–4235.
- Winn, W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E., Procop, G., 2006. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. WW Lippincot, Philadelphia.

- Winnie, W.Y. I.P. and Waseem Qasim. 2013. Management of Adenovirus in Children after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *AdV Hematol.* 2013:176418.
- Wood, B.J.B. and Holzapfel, W.H., 1995. The Genera of Lactic Acid Bacteria. Blackie Academic and Professional, London, 2, 398.
- Yakut M, Özden A. 2008. Amip, amebiasis ve ilişkili hastalıklar. *Güncel Gastroenteroloji*; 12(2): s.81-97.
- Yalçın, S., 2006. Rotavirüs Aşılıarı. *Katkı Dergisi*, 6, 713-727.
- Yazıcı, V., 2008. Dışkı örneklerinde gastroenterit etkenlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın.
- Yılmaz, İ., 2013. Akut ishallerde çocuklarda norovirüs, rotavirüs ve adenovirüs sıklığı. Uzmanlık tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
- Yliharsila, M., Harju, E., Arppe, R., Hattara, L., Holsa, J., Saviranta, P., Soukka, T., Waris, M., 2013. Genotyping of clinically relevant human adenoviruses by array-in-well hybridization assay. *Clinical Microbiology and Infection*, 19,551–557.
- Yürümez, E., 2011. Gayta Örneklerinden İzole Edilen Bazı Laktik Asit Bakterilerinin Probiyotik Özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Zhang, Q., Ren, J., Zhao, H., Zhao, M., Xu, J., Zhao, Q., 2011. Influence of casein hydrolysates on the growth and lactic acid production of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*. *International Journal of Food Science and Technology*, 46, 1014–1020.
- Zhang, Q., Wu, Y., Fei, X., 2015. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 67,571–580.
- Zhu, Z., Zhang, Y., Xu, S., Yu, P., Tian, X., Wang, L., Liu, Z., Tang, L., Mao, N., Ji, Y., Li, C., Yang, Z., Wang, S., Wang, J., Li, D., Xu, W., 2009. Outbreak of acute respiratory disease in China caused by B2 species of adenovirus type 11. *Journal of Clinical Microbiology*, 47,697–703.
- Zoral, S., 2013. İnsan kaynaklı *Lactobacillus* suşlarının probiyotik özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Biyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : KESEPARA, Elmas Ceren
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 04.04.1992 - Kocasinan
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 537 880 19 04
e-mail : ceren_kesepara@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	2015
Lise	Samsun Anadolu Lisesi	2010

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Gülçin Alp Avcı, Buçin Özçelik, Ceren Kesepara. 2017. Effect of inulin and *Auricularia polytricha* extract on proliferation of *Lactobacillus rhamnosus*. Hittite Journal of Science and Engineering, 4 (1); 17-21.