

**T.C  
ŞİFA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNSAN GAİTA ÖRNEKLERİNDE YENİ BİR  
CAMPYLOBACTER HIZLI ANTİJEN TESTİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TUBA ELMACI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
YRD. DOÇ. DR. ARZU DURAN**

**2016 - İZMİR**

**T.C  
ŞİFA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNSAN GAİTA ÖRNEKLERİNDE YENİ BİR  
CAMPYLOBACTER HIZLI ANTİJEN TESTİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TUBA ELMACI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
YRD. DOÇ. DR. ARZU DURAN**

**Bu tez Şifa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
2014-25 Proje numarası ile desteklenmiştir**

**Tez. No: 2016 - 518**

**2016 - İZMİR**

**KABUL ve ONAY**

Şifa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Şifa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Ortak Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/06/2016

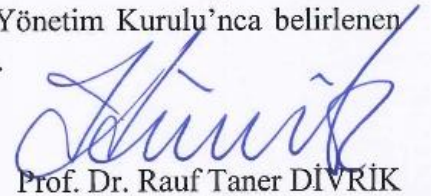
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Arzu DURAN – Şifa Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Kenan DEĞERLİ– Celal Bayar Üniversitesi

Üye : Yrd. Doç. Dr. Erol SEVİM – Şifa Üniversitesi

**ONAY :**

Bu “İnsan Gaita Örneklerinde Yeni Bir *Campylobacter* Hızlı Antijen Testinin Değerlendirilmesi” yüksek lisans tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Rauf Taner DİVRİK

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Çalışmamızda İzmir ili ve çevresinde bulunan insan gastroenterit olgularında *Campylobacter* tanısının kültür ve dışkı antijen testleriyle konularak etkenin prevalansının belirlenmesi ve iki yöntemin tanı koymadaki duyarlılık ve özgüllüklerinin araştırılmasını amaçladık. Klinik laboratuvar ortamına kültür işlemlerine ek olarak dışkı antijen testinin de uygulanması tanı koyma süresini kısaltacaktır. Sonuç olarak hastanın patojene uygun tedaviyi almasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca ülkemizde *Campylobacter* tanısının konulmasına yönelik algoritmaların düzenlenmesinde ve bu alanda yapılacak bilimsel çalışmalara önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Öncelikle tez konusunu seçerken isteklerimi göz önünde bulundurup, bilimsel desteklerini esirgemeyen, engin tecrübelerinden faydalandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren saygıdeğer danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Arzu DURAN'a, çalışmam boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki değerli hocalarım Prof. Dr. Halil İbrahim ATABAY ve Yrd. Doç. Dr. Nazime ŞEN'e, çalışmama her yönden katkı sağlayan Doç. Dr. Hurşit APA ve Uzm. Dr. Fahri Yüce Ayhan'a, laboratuvar çalışmalarımnda her türlü desteği sağlayan Arş. Gör. Seniha GÜNEŞ AKTAKKA'ya, istatistik çalışmalarına bilgilendirmeleriyle çalışmama katkı sağlayan Öğr. Gör. Hakan CENGİZ'e, Enstitü Sekreterimiz Yasin ŞENER'e ve çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen, hayatımın her evresinde bana destek olan değerli annem Melahat ELMACI ve aileme saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tuba ELMACI

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	v
Şekiller Dizini.....	vi
Resimler Dizini.....	vii
Tablolar Dizini .....	viii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Taksonomi.....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri.....	8
2.5. Enfeksiyon Patogenezi ve Yol Açtığı Hastalıklar .....	8
2.6. <i>Campylobacter</i> Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı .....	9
2.6.1. Örnek Alınması.....	10
2.6.2. Mikroskopik İnceleme .....	11
2.6.3. Kültür Yöntemi ve <i>Campylobacter</i> spp İzolasyonu .....	11
2.6.4. <i>Campylobacter</i> Türlerinin İdenfikasyonu.....	12
2.6.5. Dışkıda Antijen Arayan Testler .....	15
2.6.6. Moleküler Tanı Yöntemleri .....	15
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>17</b>
3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması ve Taşınması .....	17
3.2. Çalışmada Kullanılan Besiyerleri .....	17
3.2.1. Taşıma Besiyeri .....	18
3.2.2. <i>Campylobacter</i> Selektif Kültürü .....	18
3.3. <i>Campylobacter</i> Kültür Yöntemi.....	20
3.4. <i>Campylobacter</i> İzolatlarının Fenotipik Karakterizasyonları /İdenfikasyonları .....	21
3.4.1. Oksidaz Testi .....	21
3.4.2. Katalaz Testi .....	21

3.4.3. Direkt Mikroskopik Bakı .....	22
3.4.4. Gram Boyama .....	22
3.4.5. Campylobacter Aglütinasyon Testi .....	22
3.4.6. Campylobacter Kalite Kontrol Suşları .....	22
3.5. <i>Campylobacter</i> Hızlı Antijen Testi .....	23
3.6. <i>Campylobacter</i> İzolatlarının Saklanması .....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
4.1. İstatistik Değerlendirme.....	30
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>53</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>55</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>66</b>
EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	66
EK 2. Etik Kurul Onay Formu .....	69
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>70</b>

## Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

AFLP	: Amplified Fragment Length Polymorphism
AS	: Altın Standart
CAT medium	: Cefoperazon, Amphotericin-B ve Teichoplanin Agar
CDT	: Cytotoxic Distending Toxin
CSM	: Charcoal based Selective Medium
EIA	: Enzyme Immunoassay
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GBS	: Guillain-Barré Sendromu
mCCDA	: Modifiye Charcoal Cefoperazon Deoksikolat Agar
MFS	: Miller Fisher Sendromu
NPV	: Gerçek negatiflik tahmini bulma yüzdesi
PCR	: Polymerase chain reaction
PPA	: Pozitiflik tahmini bulma yüzdesi
PPV	: Gerçek pozitiflik tahmini bulma yüzdesi
RFLP	: Restriction fragment length polymorphism
SSM	: Semisolid blood-free motility medium
UÖ	: Sadece testler arasında uyumsuzluk olan örneklere çalışılmış

## Şekiller Dizini

Şekil 1: *Campylobacter* Türlerinin İzolasyonu ve İdenfikasyonu Algoritması

Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre Pozitiflik Sayısı

Şekil 3: Rida Quick Yüzde Grafiği

Şekil 4: mCCDA Kültür Yüzde Grafiği

Şekil 5: *Campylobacter* Pozitif Yüzdesi Grafiği





## Resimler Dizini

Resim 1: mCCDA Besiyerinde Üreyen *Campylobacter* Kolonilerinin Görüntüsü

Resim 2: RİDA QUICK Campylobacter Lateral Flow İmmunokromatografik Hızlı Antijen Testi

Resim 3: Dışkı Örneğinde Kullanılmış RİDA QUICK Campylobacter Lateral Flow İmmunokromatografik Hızlı Antijen Testi



## Tablolar Dizini

Tablo 1: *Campylobacterlerin* Ekimi İçin Kullanılan Başlıca Besiyerleri

Tablo 2: Hastaların Yaş ve Cinsiyet Sınıflandırılması

Tablo 3: Hastaların Hastaneye Kabul Birimi ve Konulan Tanıların Sayısal Oranı

Tablo 4: Dışkı rneklerinde RİDA QUİCK ve Kültür Sonuçları

Tablo 5: Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Pozitiflik Sayısı

Tablo 6: Yaş Grubuna Göre *Campylobacter* Pozitifliği Dağılımı ve Yüzdesi

Tablo 7: *Campylobacter* Pozitifliği Bulunan Hastaların Hastanede Kabul Edilen Birimi ve Hastalara Konulan Tanı

Tablo 8: Rida Quick Frekans Tablosu

Tablo 9: mCCDA Kültür Frekans Tablosu

Tablo 10: *Campylobacter* Bulgusunun Frekans Tablosu

Tablo 11: McNemar Ki-kare Tablosu

Tablo 12: Rida Quick Testinin mCCDA Kültür Yöntemine Göre Duyarlılık ve zgllk Analizi

Tablo 13: Korelasyon Bulguları

Tablo 14: Değişik lkelerde Yapılan alışmalarda *Campylobacter* Prevalansı

Tablo 15: Ülkemizde Yapılan alışmalarda *Campylobacter* Prevalansları

Tablo 16: Hızlı Antijen Testi ile Yapılan alışmalarda Kullanılan Metodlar ve Sensivite/Spesifite Değerleri

## 1. GİRİŞ

Dünyada görülen akut gastroenterite neden olan en önemli bakterilerin ilk üç sırasında *Salmonella* ve *Shigella* ile beraber *Campylobacter* türleri de yer almaktadır (Vandepitte et al., 2003). *Campylobacter*' ler zoonotik enterik patojenlerdir. Doğadaki hayvanlar ve evcil hayvanlar bu enterik bakterinin yayılmasında en önemli faktördür. Enterik bakteri enfeksiyonlarının bu kadar yaygın olarak görülmesindeki neden kontamine olmuş gıdalar ve sulardır (Granato et al., 2010, Gómez-Camarasa et al., 2014).

*Campylobacter*'ler kommensal olarak kemirici, sığır, koyun, köpek, kedi ve kümes hayvanlarında yaşayabilir ve bu hayvanlar yaşamları boyunca bu bakteriyi asemptomatik olarak taşıyabilirler. Hayvanlarda semptomatik enfeksiyonun başlamasıyla insanlar için enfeksiyon kaynağı olabilirler. İnsanlara enfeksiyon kontamine olmuş su, süt ve gıdaların tüketilmesiyle geçebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu bakteriye bağlı enfeksiyonların çoğu kontamine kümes hayvanları ve bunlardan elde edilen gıdalardan kaynaklanmaktadır. İnsandan insana enfeksiyon bulaşması fekal-oral yolla daha fazladır. *Campylobacter* türüne bağlı olarak enfeksiyonlarda hastalık genelde kendini sınırlayabilmektedir. Fakat bir hafta hatta daha fazla sürede de hastalığın devam ettiği görülebilmektedir (Aydın 2004).

*Campylobacter* türleri toplu salgınlara da neden olabileceğinden halk sağlığı açısından kritik öneme sahip enterik bakterilerdir. *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* türleri, gastenteritlerde daha çok ve sık karşımıza çıkan patojenlerdir (Granato et al., 2010, Mateo et al.,2005).

*C. jejuni* ve *C. coli* birbirinden ayırt edilemeyen klinik bulgulara yol açarlar (Brooks et al., 2010). *Campylobacter* spp enfeksiyonları ishalden, yüksek ateş ve kas ağrısının da olduğu ciddi fulminan enterokolite kadar önemli bulgularla ortaya çıkabilir. Bakterinin ağız yoluyla alınmasıyla, insanda inkübasyon süresi 1-7 gün arasında değişim gösterir. Enfeksiyon başlangıç zamanlarında hastalarda ishal, ateş ve karın ağrısı (abdominal kramp) semptomlarıyla devam eder (Granato et al., 2010). Aynı zamanda bulantı, kusma da hastalarda görülebilir. Hastaya ait dışkı hastalık

başlangıcında sıvı ve mukoid şeklinde, ilerleyen zamanlarda kanlı ve mukus içeren bol sulu hale dönüşebilir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

*Campylobacterler*'in insan vücudunda enfeksiyon oluşturmadaki faktörler bakteri enfeksiyon dozu ve kişinin immun sistemi ile alakalıdır. Kişinin yüksek miktarda mikroorganizmaya maruz kalması ya da mide asidinin eksikliği enfeksiyon olma ihtimali oranını arttırmaktadır (Aydın 2004).

*Campylobacter* enfeksiyonları genellikle sporadiktir. *Campylobacter* enfeksiyon insidansı Mart aylarında yükselmeye başlar, yaz aylarında pik yapar ve sonbahar başlarında düşer (Fitzgerald and Nachamkin 2011). *Campylobacter* enteritleri su ve gıda kaynaklı salgınlara neden olduğundan halk sağlığı yönünden önemlidir. Ülkemizde laboratuvarlardan bildirilmesi zorunlu bir patojendir. Fakat ülkemizde klinik laboratuvarların çok az bir kısmı bu patojenin saptanmasıyla ilgili araştırma yapmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2012'de yapılan ulusal mikrobiyoloji laboratuvar kapasitesinin mevcut durumunun incelendiği bir araştırmada klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında (n=530) *Campylobacter* izolasyonu yapan laboratuvar oranının %3,2 olduğu tanımlanmıştır. Bu patojenle gelişen vakalar ve salgınlar, izolasyon yapan laboratuvar azlığı nedeniyle çoğu zaman tanı alamamaktadır (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

Ülkemizdeki laboratuvar tanısının yaygın olmaması ve bildirimlerin az olması nedeniyle de, ülkemizde izole edilen *Campylobacterler*'in tanısı genellikle az sayıda yapılan araştırmalar ile sınırlıdır. Bu patojenin araştırılması ve tanı konmasındaki bir diğer sorunlardan biri de *Campylobacter*'in hasta dışkısında izolasyonunun güç ve zaman alıcı olmasıdır (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016). Ülkemiz verilerine de katkıda bulunmak için, çalışmamızda İzmir ili ve çevresinde bulunan insan gastroenterit *Campylobacter* olguları tanısının kültür ve dışkı antijen testleriyle konularak, etkenin prevalansının belirlenmesi ve iki yöntemin tanı koymadaki duyarlılık ve özgüllüklerinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

*Campylobacter*, kıvrık şekilli olması nedeniyle uzunca bir zaman *Vibrionaceae* ailesinin içerisinde incelenmiştir. Fakat 20. Yüzyılın başından itibaren gittikçe artan sayılarda yeni izolatların tanımlanmasıyla yeniden sınıflandırma yapılmış ve *Campylobacter*'ler olarak tanımlanmıştır (Aydın 2004).

*Campylobacter* Theodar Escherich tarafından ilk kez 1886 yılında tanımlandı (Nachamkin et al., 2008). Esherich T., kedi yavruları ve ishali olan yenidoğanların gaita örneklerinde spiral biçimli bakteriyi tespit etti, ancak besiyerinde organizmaları üretilme girişimlerinde başarısız oldu (Engberg 2006).

1909'da ilk kez McFadyean ve Stockman isimli veteriner hekimler, bazı düşük yapan koyunların plasentasında *Vibrio* benzeri bakteri bulduklarını bildirmişler ve bunları morfolojik yapılarından dolayı *Vibrio* cinsine dâhil ederek '*Vibrio fetus*' olarak isimlendirilmiştir (Aydın 2004). 1919 yılında Smith T. sığırlardaki düşük vakalarında hemen hemen aynı morfolojideki bakterilerin (*vibrio or spirillum*) izole edildiğinden bahsetmiştir (Smith 1919).

1946 yılında, Levy insanlarda akut ishal salgısına neden olan süt kaynaklı organizmaların *Vibrio jejuni*' ye benzediğini bildirdi. 1947 yılında Vinzent ise, üç hamile kadının kanından *Vibrio fetus*' u izole etmiştir (Franco and Williams 2001).

1957 yılında King E.O. bakteriyi, ishali çocukların kanında göstermiş fakat biyokimyasal ve antijenik özellikleriyle klasik vibriolardan farklı olması yönünden 'related vibrio' olarak adlandırmış. 1963 yılında ise Sebald M. ve Veron M. , 'related vibrio' ların normal vibrioların G+C oranlarının değişik göstermesi ile bunları '*Campylobacter*' yani kıvrık bakteri manasına gelen yeni bir cins olarak isimlendirilmesini önermiştir (Polat 2008).

1968'de ilk defa *Campylobacter*, Dekeyser P. ve ark. tarafından Brüksel'de ateş ve şiddetli ishal yakınmasıyla hastaneye gelen kadının ilk olarak kanından, sonrada dışkılarından membran filtrasyon yöntemi ile izole edilmiştir (Albert et al., 1992). 1977 yılında Skirrow M.B. rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında *Campylobacter*'in izolasyonunu ve *Campylobacter*'in klinik öneminin değerlendirilmesini sağlayan selektif kültür yöntemini geliştirmiştir (Engberg 2006).

## 2.2. Taksonomi

*Campylobacter* cinsine 1963 yılında ilk defa Sebald ve Véron tarafından önerilen sadece iki tür olan '*Campylobacter fetus*' ve '*Campylobacter bubulus*' (günümüzde '*Campylobacter sputorum*' ) dahil edildi (On 2001).

10 yıl sonra Sebald ve Chatelain, taksonomide *Vibrio* benzeri organizmalar ve *Campylobacter* cinsinde 4 tür olarak; *C. fetus*, *C. coli*, *C. jejuni* ve *C. sputorum* olarak tanımladığı daha kapsamlı çalışmalar yayınladılar. 1980'lerin başında yeterli izolasyon prosedürlerinin mevcut olmasıyla *Campylobacter* ile ilgili çalışmalarda artış olmuştur. 1974 yılından 1988'e, *Campylobacter*'lerde 12 yeni tür veya alttür tespit edilmiştir. Buna rağmen 1980'li yılların sonlarında gelişmiş taksonomik yöntemlerin geniş uygulaması nedeniyle taksonomisi değiştirildi (Engberg 2006).

Birbirleriyle yakından ilişkili üç cins olan *Campylobacter*, *Arcobacter* ve *Sulfurospirillum*, *Campylobacteraceae* ailesine dâhildir (Fitzgerald and Nachamkin 2011). *Campylobacter*'lerin tanımlanmış 16 tür ve altı alt türü vardır (On and Harrington 2000).

*Campylobacter*'lerin tanımlanmış 16 türü (On 2001);

*C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. fetus*, *C. upsaliensis*, *C. helveticus*, *C. gracilis*, *C. hominis*, *C. sputorum*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. curvus*, *C. coccisus*, *C. lanienae*, *C. hyointestinalis*, *C. mucosalis*

*Campylobacter*'lerin tanımlanmış 6 alt türü ise (On 2001);

*C. jejuni subsp. jejuni*, *C. jejuni subsp. doylei*, *C. fetus subsp. fetus*, *C. fetus subsp. venerealis*, *C. hyointestinalis subsp. hyointestinalis*, *C. hyointestinalis subsp. lawsonii*

*C. jejuni* ve *C. coli* insan gastroenteritlerinde en sık görülen bakteriyel nedenleri arasındadır (On and Haring 2000). *C. fetus* ise insanlarda çok fazla hastalık yapıcı etken olmamakla beraber, koyun ve sığırlarda düşük sebeplerindedir (Avcı 2010). *C.jejuni*'nin insanlarda tüm enterik *Campylobacter* enfeksiyonlarının yaklaşık % 80-95'ine neden olduğu tahmin edilmektedir. *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis* ve *C.fetus* insan enfeksiyonlarından daha az izole edilmektedir (Acke et al., 2011).

### 2.3. Epidemiyoloji

*Campylobacter* türleri öncelikle zoonotiklerdir, genellikle vahşi veya evcil hayvanlarda; sığır, koyun, domuz, keçi, köpek, kedi, kemirgenler ve kümes hayvanlarının gastrointestinal sistemlerinde kommensal olarak bulunurlar. Bilimsel çalışmalar, hayvanların bu mikroorganizmalara rezervuar olduğunu, insanlarda enfeksiyona ve hastalığa neden olduğunu göstermektedir. Hayvan veya hayvansal ürünler bir çok salgınlarda enfeksiyon kaynağı olarak kesin tespit edilmiştir ve insanlarda hastalığa yol açan *Campylobacter* serotiplerinin birçoğu hayvanlardan izole edilmiştir (Franco and Williams 2001).

İnsan enfeksiyonlarının başlıca kaynakları, çevresel kirlenme ve gıdalardır (Coker et al., 2002). Hayvanlar insan enfeksiyonlarında çeşitli şekilde rezervuar olabilmektedir. Besin kaynağı olarak tüketilen hayvanlarda örneğin kümes hayvanları, sığırlar, koyun ve domuzlarda; aynı zamanda *Campylobacter* türleri evcil hayvanlarda da mevcuttur (Fitzgerald and Nachamkin 2011). Bu hayvanlar hayatları boyunca *Campylobacter* türlerini taşıyıcı olabilirler. Fakat semptomatik fazın başlamasıyla insanlar için rezervuar olabilmektedirler (Aydın 2004).

Yapılan çalışmalarda insanlarda hastalık oluşumunun kontamine olmuş gıdalarla bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Kümes hayvanlarının işlenmesi ve paketlenmesi sırasında kontamine olması, sürekli çiğ ve pişmiş kanatlı hayvan eti tüketiminin insanlar için önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Vaka kontrol çalışmalarında ise çiğ süt içimi, restoranlarda yenen yemek ve barbeküer, kırmızı et ve deniz ürünleri risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Özellikle işlenmemiş sular, tehlike kaynağı olabilir. *Campylobacter* salgınları genellikle içme suyunun kirlenmesiyle meydana gelebilir (Wilson et al., 2008).

Etlerini besin kaynağı olarak kullandığımız bakteriyi taşıyan hayvanlarda, hayvanın kesim sırasında, etin hayvanın bağırsağı ile teması sonucu ve bu etlerin yeterince pişirilmeden tüketilmesi hastalığa neden olabilmektedir. Yine ishal olmuş evcil hayvanlar ile temas veya bunların dışkılarıyla kontamine olmuş su, süt ve diğer kaynakların insan vücuduna alınması ile bulaş olmaktadır (Avcı 2010).

Son yıllarda *Campylobacter* spp'e bağlı gastroenterit vakalarının artışı ve buna paralel tavuk etinin tüketiminin artması üzerine araştırmacılar tarafından çalışmalar yapılmıştır; marketlerde satılan tavuk etlerinin tamamına yakınında *C. jejuni* saptanmıştır (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

Gıdalardan çapraz kontaminasyon nedeniyle insanlara bulaş sonucu hastalıklar görülebilmektedir. Bunu önlemek için mutfakta kesme tahtaları temizlenmeli ve ellerin sıkça yıkanması gibi basit önlemlere dikkat edilmelidir. Ayrıca uygun ısı canlı *Campylobacter* türlerini öldürmektedir, tavuk etlerini iyice pişirme önemli bir gıda güvenlik önlemi olarak vurgulanmaktadır (Allos 2001).

Tarıma dayalı ekonomi, kişi ve çevre hijyenine verilen önem ve bunlar gibi etkenlerin içinde olduğu toplumların sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yönü, temas yaşı, endemik bölgelere seyahat edilip edilmemesi ve meslek grupları gibi kişilere ait bilgiler kampilobakteriozisin epidemiyolojisini etkilemektedirler (Polat 2008).

Gelişmekte olan ülkelere yapılan seyahatlerde ishal vakalarında *Campylobacter* risk faktörü oluşturmaktadır. Ayrıca bu hastalarda ishal daha şiddetli görülmektedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde, yurt dışında patojenlerinin alınmasıyla görülen



Campylobacteriosis bildirilen vakaların sayısı katkıda bulunduğu görülmüştür (Coker et al., 2002).

Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* vakalarının yarısından fazlası kontamine kümes hayvanları ve bunlardan hazırlanan gıdalar sayesinde görülmektedir (Aydın 2004). Avrupa ülkelerinde *Campylobacter* türünde yapılan araştırmalarda insidansın %1-5 arasında (Polat 2008), Afrika ve Asya ülkelerinde insidansın %19- 38,3 arasında değiştiği gözlenmiştir. Ülkemizde sistematik olarak bildirim olmadığından gerçek *Campylobacter* enfeksiyonlarının insidansı bilinmemektedir (Aydın 2004). Yapılan kısıtlı çalışmalar ile ülkemizde bildiğimiz *Campylobacter* spp insidansı %0,63 ile %16,4 arasında değişiklik göstermektedir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

İnsandan insana fekal-oral yolla bulaş yoğundur. Enfeksiyon görülme yaşı genç erişkinlerde daha fazladır (Aydın 2004). Fakat yaş gruplarında görülme dağılımı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklılık gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde, çocukların toprakla daha ilgili olmasından dolayı erken yaşlarda bakteri ile temasına ve çocuklarda bağışıklık sisteminde bu etkene karşı bağışıklığın gelişmesine neden olur. Böylelikle ilerdeki yaşlarda bu patojene karşı oluşan enfeksiyonun etkisi daha az seyretmektedir. Bu ülkelerde enfeksiyona 5 yaşın altındaki çocuklarda sık rastlanmaktadır (Özen et al., 1999). Oysa gelişmiş ülkelerde 1 yaş altı bebeklerde, 15-29 yaş arası gençlik dönemlerinde ve 60 yaş üzeri yaşlılarda *Campylobacter* görülme sıklığı artış göstermektedir. Aseptomatik taşıyıcılık gelişmiş ülkelerde daha az görülmektedir (Polat 2008).

*Campylobacter* enfeksiyonlarında cinsiyetin enfeksiyona olan eğilimlerinin eşit olduğu, fakat yapılan çalışmalarda erişkin dönemde enfeksiyonun erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Özen et al., 1999).

Gelişmekte olan ülkelerde, *Campylobacter* enterit vakalarında mevsimsel değişikliğin etkisi görülmemiştir. Gelişmiş ülkelerde ise salgınlar daha çok yaz ve sonbahar aylarında ortaya çıkar. İzolasyon pikleri bir ülkeden diğerine ve aynı zamanda ülke içinde değişim gösterebilir (Coker 2002). Ülkemizdeki çalışmalarda yaz aylarında arttığı ve sonbahar, kış aylarında görülmeye devam ettiği bildirilmiştir (Kayman ve ark., 2013).

## 2.4. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

*Campylobacter spp* kıvrık, S şeklinde ya da spiral çubuklar şeklinde, 0,2-0,5 genişliğinde ve 0,5-8 µm uzunluğundadır (Penner 1988). Ara sıra *C. hominis* gibi türlerde düz çubuklar görülebilir. *Campylobacter*'ler gram negatif, sporsuz formdaki basillerdir. Uzun süre havaya maruz kalan kültürlerde ya da zamanı geçmiş kültürlerde küresel ya da kokoid formlar da oluşturabilmektedir. Bu bakteriler karanlık alan ya da faz konstat mikroskopisinde spesifik hızlı, tirbuşon şeklinde hareket ederler (Lai-King 1985).

Organizmalar genellikle bir ya da her iki ucunda tek bir polar kılıfsız flagellum ile hareketli sağlar, ancak bazen kamçı (fragella) olmayabilir (Franco and Williams 2001, Fitzgerald and Nachamkin 2011).

*Campylobacter*'ler oldukça esnek olup 0,65-0,45 µm'lik membran filtre ile filtre edilir, filtrasyon yöntemiyle gözeneklerden geçemeyen diğer mikroorganizmalar tutulur ve *Campylobacter* izole edilebilir (Albert et al., 1992). Gram boyama sırasında safranin ile iyi boyanamazlar. Bunun için %10 karbol füksin içeren gram boyama yapılması önerilir (Aydın 2004, <http://www.hpa.org.uk/SMI>, son erişim tarihi: 15.05.2016).

## 2.5. Enfeksiyon Patogenezi ve Yol Açtığı Hastalıklar

Bakterilerin enfeksiyon dozu ve kişinin immunité seviyesi hastalığın insanda gelişmesinde önemli etkenlerdir. İnsanın enfeksiyon dozundan fazla miktarda mikroorganizma alması ve mide asitinin az veya eksik olması hali mikroorganizmanın insanlarda gelişimini önemli yönde arttırmaktadır (Aydın 2004).

*Campylobacter spp* fekal yolla insan vücuduna enfekte olmuş gıda ve suların alınmasıyla mide asit engelini geçip bağırsak içerisinde distal ileum ve kolona

kolonize olur, bağırsakta mukus tabakasına kolonizasyonu sonrası intestinal hücre yüzeyine yapışarak bağırsağın normal emilim düzenini bozup, epitelyal hücre mekanizmasında hasara neden olur. Ayrıca hücre invazyonu ve toksin üretimi ile inflamasyona neden olmaktadır (Avcı 2010).

Hastalık jejunum, ileum ve kolonun yüzeysel mukozasında destrüksiyon yapmaktadır ve bu mukozal yüzey endoskopik olarak incelendiğinde kanlı ve ödemli, histolojik olarak incelendiğinde ise mukozal ülserasyonlar, kript abseleri, lamina propriyada nötrofil, mononükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu görülmektedir (Aydın 2004).

Deneyisel çalışmalarda diyarenin gelişiminde adhezyon ve invazyon oldukça önemlidir. Adezyonda etkili olan polisakkarit, flajel, fibrial filamentler, yüzey proteinler gibi birçok faktör mevcuttur. Diğer yandan invazyon kadar önemli olan ve invazyon gibi inflamatuvar etkisi olduğu düşünülen ‘ Cytolethal Distending Toxin’ (CDT)’inde içinde bulunduğu toksin üretimidir (Engberg 2006).

*Campylobacter* enfeksiyonlarında genellikle inflamatuvar diyare görülmektedir. Diyare başlangıç döneminde bol, sulu halde iken ilerleyen zamanlarda kanlı bir hal alır. Klinik belirtilerinde ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma görülebilmektedir. *Campylobacter*’e bağlı hastalıklarda daha az sıklıkla kronik diyare, reaktif artrit, GBS, Miller Fisher Sendromu (MFS), peritonit, bakteriyemi, postinfeksiyöz ensefalopati, kolesistit ve bunlar gibi hastalıklar görülmektedir (Avcı 2010).

## **2.6. Campylobacter Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı**

*Campylobacter* spp enfeksiyonlarının kesin tanısı mikrobiyolojik incelemelerle konulmaktadır. *Campylobacter*’lere tanı konmasında ‘ altın standart’ tanı yöntemi kültür yöntemidir. *Campylobacter* enfeksiyonunun araştırılmasında dışkıdan izolasyonunun güç olması ve zaman alıcı olması gibi sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu olumsuzluklara bağlı olarak da tanı konulamamakta, vakalar hatta salgınlar önemli

ölçüde atlanmaktadır (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

*Campylobacter* enteritlerinin laboratuvar tanısı, hastalara uygun tedavinin yapılabilmesi ve enfeksiyonun kontrol edilebilmesi için oldukça önemlidir (Polat 2008).

### 2.6.1. Örnek Alınması

*Campylobacter* spp in saptanmasında insandan örnekler dışkıdan, ayrıca enfeksiyonun bulunduğu yere göre kan ya da apsedan numuneler alınarak uygun besiyeri ve uygun koşullarda üretilmektedir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

Hastalardan klinik örnekler antibiyotik tedavisine başlanmadan ve özellikle örnek dışkıdan alınacaksa hastalığın başlangıcından itibaren ilk gün ya da mümkün olduğunca erken dönemde alınmalıdır (Polat 2008). Örnek taze dışkıdan alınacaksa, kanlı ve mukuslu kısmından 2-3 gr alınması yeterlidir. Alınan örnekler hemen değerlendirilecekse 1-2 saat kısa bir sürede temiz, geniş ağızlı, kapaklı ve sızdırmaz bir kap içerisinde oda sıcaklığında alınıp taşınabilir. Fakat alınan örnekler 2 saatten fazla sürede laboratuvara ulaştırılacaksa, örnekler taşıma besiyerine alınmalı ve +4 °C de muhafaza edilmelidir. Taşıma besiyerleri olarak; Modifiye Carry-Blair taşıma besiyeri, Amies besiyeri kullanılabilir. (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr> , erişim tarihi: 15.05.2016).

Hastalardan ikinci örneğin alınması, laboratuvara ulaşması 2 saati geçen durumlarda ve *Campylobacter*'in izolasyon şansını arttırmak için önerilmektedir. Laboratuvara ulaşması 48 saati geçen örnekler -70 °C'de dondurulup ulaştırılması gereklidir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

## 2.6.2. Mikroskopik İnceleme

*Campylobacter*'lerin karakteristik görünümü ve hareketliliğinin tespiti için, dışkı örneği alındığı ilk 2 saat içinde karanlık alan mikroskobu veya faz-kontrast mikroskopunda incelenir (Lai-King 1985).

*Campylobacter*'in tespiti için dışkı örneklerinden yapılan yaymalar Gram boyama ile boyanarak, preparatlar *Campylobacter* spp varlığı yönünden incelenir. *Campylobacter*'e ait karakteristik martı kanadı şeklinde kıvrık basiller bu mikroorganizmanın varlığını gösterir (Aydın 2004). *Campylobacter* ön tanısı için bu uygulama, %66-94 duyarlılığa ve %95 in üzerinde özgüllüğe sahiptir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

## 2.6.3. Kültür Yöntemi ve *Campylobacter* spp İzolasyonu

*Campylobacter* sp' nin kesin tanısında ' altın standart' olarak kültür yöntemi kullanılmaktadır. *Campylobacter*'ler bağırsak florasındaki diğer patojenlerden daha güç ve daha geç üremektedir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

*Campylobacter* türlerinin optimum izolasyonunu sağlamak için yaklaşık % 5 O<sub>2</sub>, %10 CO<sub>2</sub> ve %85 N<sub>2</sub> içeren mikroaerofilik atmosfere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu atmosferin sağlanması için birçok firma tarafından rutin kullanıma uygun olan mikroaerofilik 'GasPack'ler üretilmektedir. Kullanılan diğer yöntemlerden biri de jar içine mum konulmasıyla uygun ortam sağlanmasıdır. Fakat, mumlar ile jar içinde oluşturulan oksijen konsantrasyonu, *Campylobacter* izolasyonu için yetersiz kaldığı için rutin laboratuvar izolasyon işlemlerinde kullanılmamalıdır (Fitzgerald and Nachamkin 2011).

*Campylobacter*'lerin ekimi için kullanılan besiyerlerini başlıca iki gruba ayırabiliriz. Kültürde kan içeren ve içermeyen besiyerlerinin birlikte kullanılması izolasyon şansını arttırmaktadır (Avcı 2010) ( Tablo 1).

**Tablo 1: Campylobacterlerin ekimi için kullanılan başlıca besiyerleri**

<b>Kan İçeren Seçici Besiyerleri</b>	<b>Kan İçermeyen Seçici Besiyerleri</b>
Skirrow besiyeri	Modifiye Charcoal Cefoperazon deoksikolat
Campy CVA besiyeri	Agar (mCCDA)
Preston besiyeri	Cefoperazon, Amphotericin-B ve
Campy-BAP( Blaser's besiyeri)	Teichoplanin Agar (CAT medium)
Butzler besiyeri	Karmali Agar veya Charcoal based Selective
Campy-cefex besiyeri	Medium (CSM)
	Semisolid blood-free motility medium (SSM)

Plaklar, mikroaerofilik ortamlarda 48-72 saate kadar inkübe edilir. Termotoleran *Campylobacter* türleri için 42<sup>0</sup>C'de, *C.jejuni* ve *C.coli*'nin dışındaki *Campylobacter*'ler için 35-37 <sup>0</sup>C, kan kültürleri ise 37<sup>0</sup>C'de inkübe edilebilir (Franco and Williams 2001).

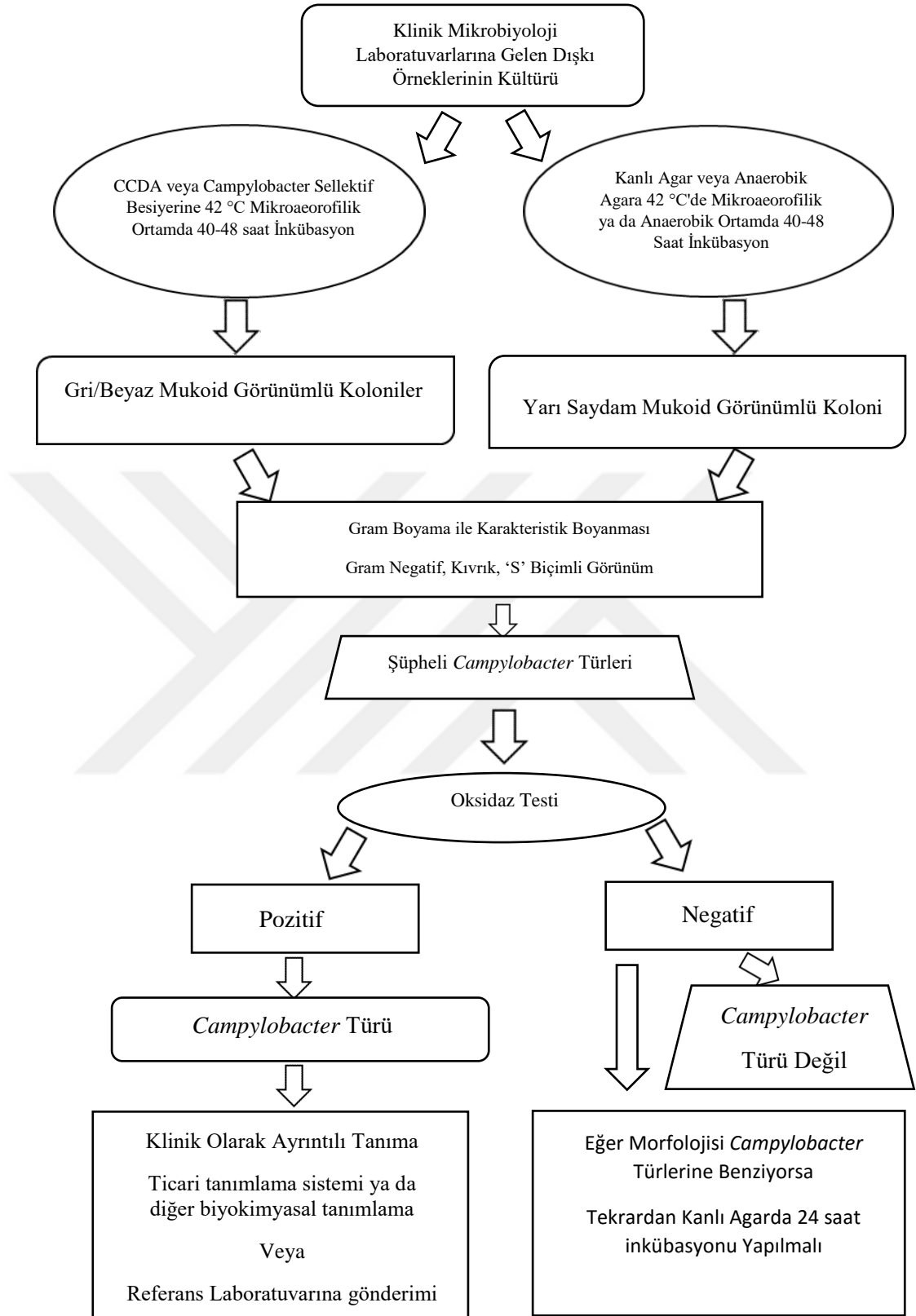
#### **2.6.4. Campylobacter Türlerinin İdenfikasyonu**

*Campylobacter* spp için en yaygın olarak kabul edilen tanımlama, koloni morfolojisi, hareketliliği, katalaz, oksidaz, hippurat hidroliz testi, H<sub>2</sub>S üretimi ve antibiyotik duyarlılık (sefalotine ve nalidiksik asit) dahil olmak üzere, klasik fenotipik özelliklerine dayanmaktadır (Enberg 2001).

Katı besiyerlerinde üreyen *Campylobacter* benzeri koloniler, grimsi, nemli, yaygın ve yassı ve bazen mukoid görünümlü olabilir. Üreyen kolonilere Gram boyama (Zıt boya olarak %10 karbol fuksin içeren) yapıldığında *Campylobacter*'ler tipik olarak spiral, martı kanadı, virgül şeklinde gram negatif basiller olarak gözlenmektedir. Eskimiş ya da uzun süre değişken atmosfer koşullarında plaklarda gram negatif basiller yerine gram negatif koklar görülebilir. *Campylobacter* spp varlığının araştırılmasında oksidaz ve katalaz test sonuçları her zaman pozitifdir. Fakat koloni görünümü *Campylobacter*'e benzeyip oksidaz testi negatif olan suşlar kanlı

agara tekrar pasajlanarak 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra tekrar değerlendirilmelidir. Kültürde *Campylobacter* spp tanımından şüphe duyulması halinde lateks aglütinasyon testleri uygulanabilir. *Campylobacter* türlerinden *C.jejuni*'nin ayırt edilmesinde kimyasal test olarak Hippurat testi kullanılmaktadır (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).





**Şekil 1: *Campylobacter* Türlerinin İzolasyonu ve İdenfikasyonu Algoritması**  
(<http://www.hpa.org.uk/SMI>, erişim tarihi: 15.05.2016)



### 2.6.5. Dışkıda Antijen Arayan Testler

Kültür 30 yılı aşkın süreden beri *C. jejuni* ve *C. coli* ishal enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında birincil yöntemdir. Fakat yakın zamanda gaita örneklerinde *Campylobacter* antijenlerinin doğrudan tespiti için EIA veya hızlı antijen testleri gibi yeni yöntemler geliştirilmiştir (Granato et al., 2010). Bunlardan bazıları: Premier CAMPY EIA (Meridian Bioscience, Cincinnati, OH), ProSpecT Campylobacter EIA (Remel, Lenexa, KS), ImmunoCard STAT! CAMPY test (Meridian Bioscience, Cincinnati, OH) (Granato et al., 2010), RIDAQUICK Campylobacter(r-biopharm AG, Darmstadt, Germany), RidaScreen Campylobacter (R-biopharm AG, Darmstadt, Germany) gibi bir çok ticari test örnek olarak verilebilir (Granato et al., 2010, Gómez-Camarasa et al., 2014 ).

Antijen tespit yöntemlerinin kullanımının kolay olması ve saatler yada dakikalar içerisinde sonuç vermesi özellikle immünokromatografik yöntemlerde ilgi çekmektedir (Floch et al., 2012,). Alınan örneklerde canlı mikroorganizmanın yokluğunda da *Campylobacter* antijenlerinin bulunabilmesi, primer enfeksiyonların bu yöntemle tespit edilmesi klinik için büyük bir potansiyel avantaj sağlamaktadır. Ticari kitler kullanılarak son derece değişken sonuçlar elde edilmiştir (Gómez-Camarasa et al., 2014). Yapılan bir çalışmada hızlı antijen testlerinin dışkı örneklerinde *Campylobacter*'in taranması için uygun olduğu, fakat doğrulanması gerektiğini bildirmişlerdir (Floch et al., 2012).

Gastroenterit enfeksiyonlarının tanısında, antijen testlerinin kullanılabilirliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir (Gómez-Camarasa et al., 2014).

### 2.6.6. Moleküler Tanı Yöntemleri

*Campylobacter* türlerinin tanımlanmasında genellikle fenotipik testler kullanılmaktadır. Ancak biyokimyasal aktivitelerinin yeterli olmaması

*Campylobacter*'in cins düzeyinde tanımlamasına olanak sağlar. Bu sebeble tür düzeyinde tanımlamada moleküler analizlere başvurulmaktadır (Kayman ve ark., 2013).

*Campylobacter*'de kullanılan moleküler yöntemler, enteritleri 24 saatten daha kısa sürede tür düzeyinde tayin edebilir, ayrıca yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu alanda PCR/RFLP, mutipleks-PCR, AFLP, PCR-hibridizasyon gibi modifiye moleküler yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. *Campylobacter* türlerinin genom düzeyinde tayini ve tiplendirilmesi, patogenez ve antibiyotik direncinden sorumlu genlerin tespiti, mutasyon genlerinin tespiti yönünden moleküler tanı yöntemlerini kullanmak mümkündür (Polat 2008).

Ancak *Campylobacter* spp tespitinde moleküler yöntemlerin kullanılmasının zahmetli ve pahalı olması, hızlı antijen tanı yöntemlerini kullanmaya yöneltmiştir (Gómez-Camarasa et al., 2014).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

21 Temmuz 2015 ile 9 Eylül 2015 tarihleri arasında, Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bornova Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut gastroenterit tanısı alan, sulu ve/veya kanlı dışkılama tarif eden olgulardan dışkı örnekleri alındı. Toplam 250 dışkı örneği çalışmada kullanıldı.

#### 3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması ve Taşınması

Hasta örneklerinin toplanmasından önce hastalara veya vekillerine araştırma hakkında bilgilendirme yapılarak “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” dolduruldu, onayları alındı (Ek-1).

Hastalardan alınan dışkı örnekleri steril, sızdırmaz kapaklı dışkı kaplarına ve amies transport besiyerlerine alındı, örnekler en kısa sürede laboratuvara ulaştırıldı. Hemen laboratuvara ulaştırılmayan dışkı örnekleri ise, örneğin alınmasından itibaren 2 saati geçmeyecek şekilde, 2-8 °C arasında saklanarak laboratuvarımıza ulaştırılması sağlandı. En kısa sürede *Campylobacter* varlığı yönünden incelenmek üzere eş zamanlı olarak dışkı örneklerine *Campylobacter* spesifik kültür ve hızlı antijen testleri uygulandı.

#### 3.2. Çalışmada Kullanılan Besiyerleri

Çalışmamızda; taşıma, seçici (selektif) ve üretme amaçlı üç tip besiyeri kullanılmıştır.

Taşıma besiyeri olarak kullandığımız, ticari olarak satılan pamuklu eküvyon çubuğu ile beraber yarı katı taşıma besiyeri içeren tüpten oluşan kullanıma hazır, steril, kömür ilave edilmiş amies transport besiyeridir.

Seçici (selektif) besiyeri olarak, *Campylobacter* seçiciliğine sahip, sefoperazon ve amfoterisin B içeren supplement (SR 0155E) eklenmiş *Campylobacter* Blood-free Selective Medium (modified CCDA-Preston, Oxoid CM739, İngiltere) besiyeri kullanılmıştır.

Bakterilerin pasajlanmasında ise üretme amaçlı olarak Blood Agar Besiyeri kullanıldı.

### 3.2.1. Taşıma Besiyeri

Taşıma besiyeri olarak Amies Transport Medium besiyeri, gaita örneklerimizin kültür ekiminde örneklerin transportu ve saklanması amacı ile kullanıldı.

Amies Transport Medium besiyerinin içeriği aşağıdaki gibidir:

Kömür(Charcoal pharmaceutical)	10.0 g
NaCl	3.0 g
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1.15 g
Potassium dihydrogen phosphate	0.2 g
Potassium chloride	0.2 g
Sodium thioglycollate	1.0 g
Calcium chloride	0.1 g
Magnesium chloride	0.1 g
Agar	4.0 g
Distile su	1 litre

### 3.2.2. *Campylobacter* Selektif Kültürü

*Campylobacter* spesifik kültürü için *Campylobacter* Blood-free Selective Medium besiyeri kullanıldı. *Campylobacter* Blood-free Selective Medium Modifiye

Campylobacter Blood-Free Selective Agar (mCCDA) içerisine antibiyotik içeren supplementin ilave edilmesiyle hazırlandı.

Toz şeklindeki mCCDA besiyeri, aşağıda belirtilen ölçülerde distile su içerisinde homojen hale gelene kadar karıştırıldı, 120°C’de 15 dakika otoklavda sterilizasyonu yapıldı. Daha sonra steril hale getirilen besiyeri yaklaşık 40-42 °C ye gelince, ayrı bir yerde 2 ml steril distile su ile 16 mg sefaperazon, 5 mg amfoterisin B içeren 1 tüp CCDA Selective Supplement (SR 0155E) eritilip besiyerimize ilave edildi. Besiyerleri steril petri kaplarına dökülüp, kullanılmak üzere +2 ila +8 arasında muhafaza edildi.

mCCDA besiyeri içeriği;

22.25 g	Campylobacter Blood-Free Selective Agar Base (modified CCDA-Preston, Oxoid CM739, İngiltere)
500 ml	Distile Su
1 vial	CCDA Selective Supplement (SR 0155E, Oxoid, İngiltere)

### 3.2.3. Üretim Besiyeri

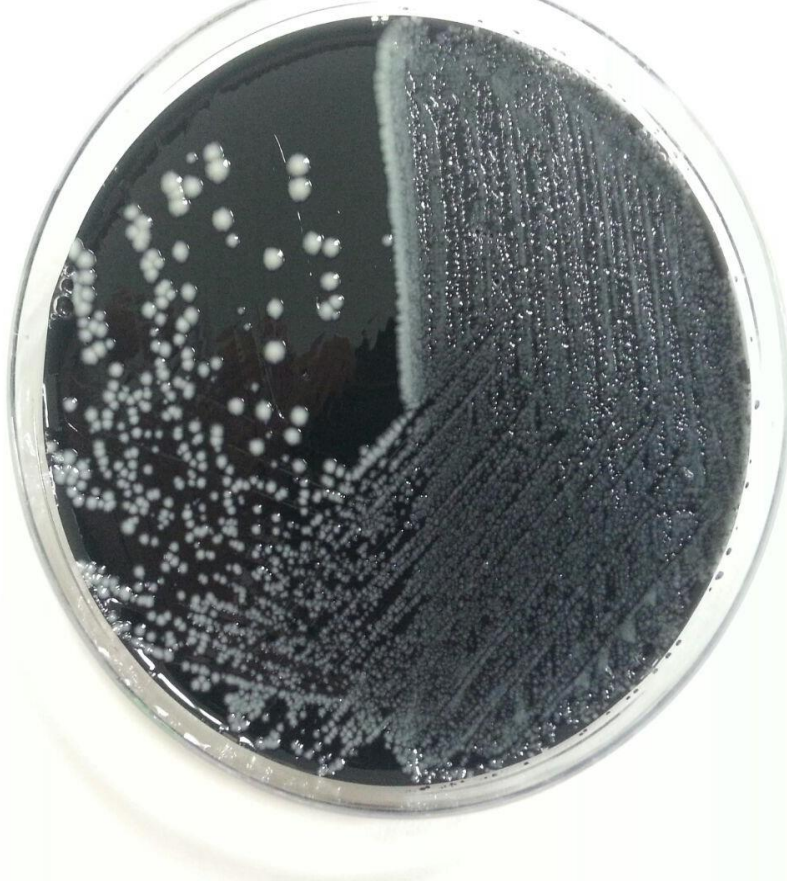
Kültürde üretilerek izole edilen *Campylobacter*’in pasajlanmasında Blood Agar Medium kullanıldı.

Blood Agar Mediumun içeriği;

Enzymatic Digest of Casein	15 g
Enzymatic Digest of Animal Tissue	4 g
Yeast Extract	2 g
Corn Starch	1 g
Sodium Chloride	5 g
Agar	14 g

### 3.3. *Campylobacter* Kültür Yöntemi

Amies transport besiyerine alınan dışkı örneğinin, her hasta için 2 petri kullanılarak *Campylobacter* spesifik kültürü yapıldı. Sefoperazon ve amfoterisin B içeren suplement (SR 0155E) eklenmiş *Campylobacter* Blood-free Selective Medium (modified CCDA-Preston, Oxoid CM739 ) besiyerine ekim yapıldı ve 37°C de GasPak™ EZ Gas Generating Container Systems (260680, Becton, Dickinson and Company USA) kullanılarak elde edilen mikroaerofilik ortamlarda 48 ile 72 saat arasında inkübe edildi. mCCDA katı besiyerlerinde üreyen koloniler, *Campylobacter* üremesi yönünden değerlendirildi. İdentifikasyon değerlendirilmesi sonucu pozitif olanlar, “*Campylobacter* üredi” şeklinde değerlendirilerek tekrar pasajları yapıldı ve mikroaerofilik ortamda 37 °C’ de, 48 saat inkübe edildi.



**Resim 1: mCCDA Besiyerinde Üreyen *Campylobacter* Kolonilerinin Görüntüsü**

### **3.4. *Campylobacter* İzolatlarının Fenotipik Karakterizasyonları /İdentifikasyonları**

mCCDA selektif katı besiyerlerinde üreyen *Campylobacter* benzeri grimsi, nemli, yayvan ve yassı kolonilerden rastgele seçilerek oksidaz testi yapıldı. Oksidazı pozitif olan kolonilerin gram boyama ile tipik hücre morfolojisine ve direk mikroskopik bakı ile karakteristik hareket yeteneklerine (kurbağa larvası hareketi) bakıldı. Gram boyaması negatif olan kıvrımlı, virgül ya da martı kanadı şeklindeki koloniler alınıp, *Campylobacter* aglütinasyon testi (96143, Liophilchem S.r.l., İtalya ) yapıldı ve aglütinasyon testi pozitif olanlar *Campylobacter* şeklinde değerlendirildi.

#### **3.4.1. Oksidaz Testi**

Oksidaz testi olarak, ticari olarak temin ettiğimiz oxidase test stick (88029, Liophilchem s.r.l., İtalya) çalışmamızda kullanıldı. mCCDA de üreyen *Campylobacter* benzeri kolonilerden rastgele seçerek disk şeklindeki hazır oksidazın üzerine sürüldü ve on saniye içinde mor-mavi renk değişimi olması halinde oksidaz testi pozitif olarak kabul edildi.

#### **3.4.2. Katalaz Testi**

Bir lam üzerine % 3' lük hidrojen peroksitten (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) bir damla damlatıldı. *Campylobacter* benzeri kolonilerden gerekli miktar öze yardımıyla alınıp, hidrojen peroksit ile karıştırıldı. Karışımda gaz kabarcıklarının görülmesi pozitif olarak kabul edildi.

### 3.4.3. Direkt Mikroskopik Bakı

Oksidaz ve katalaz pozitifliği doğrulanın kolonilerin, görünüm ve hareket yeteneklerinin değerlendirilmesi için mikroskopta direk bakı yapıldı. Hazırlanan preparatlar, 40 lık objektifle, ani, hızlı ve kurbağa larvasına benzeyen tipik hareket eden bakterilerin varlığı yönünden incelendi.

### 3.4.4. Gram Boyama

Gram ile boyanmış preparatlarda, gram negatif hücre duvarına sahip ve martı kanadı şeklindeki tipik basillerin görülmesi önemlidir. *Campylobacter*'lerin gram boyamada gözükecek şekilde boyanması için preparat safranin ile 20-25 dakika bekletildi ve ışık mikroskobuyla x100 büyütmeyle incelendi. Gram negatif, kıvrık, martı kanadı şeklindeki sporsuz bakteriler *Campylobacter* olarak değerlendirildi.

### 3.4.5. Campylobacter Aglütinasyon Testi

Gram negatif, spesifik hızlı hareketli, martı kanadı veya kıvrık şeklindeki üremiş şuşlara hızlı Campylobacter aglütinasyon testi (96143, Liophilcem S.r.l. İtalya) uygulandı. Aglütinasyon test pozitifliği sağlayan bütün şuşlar Campylobacter olarak kabul edildi.

### 3.4.6. Campylobacter Kalite Kontrol Suşları

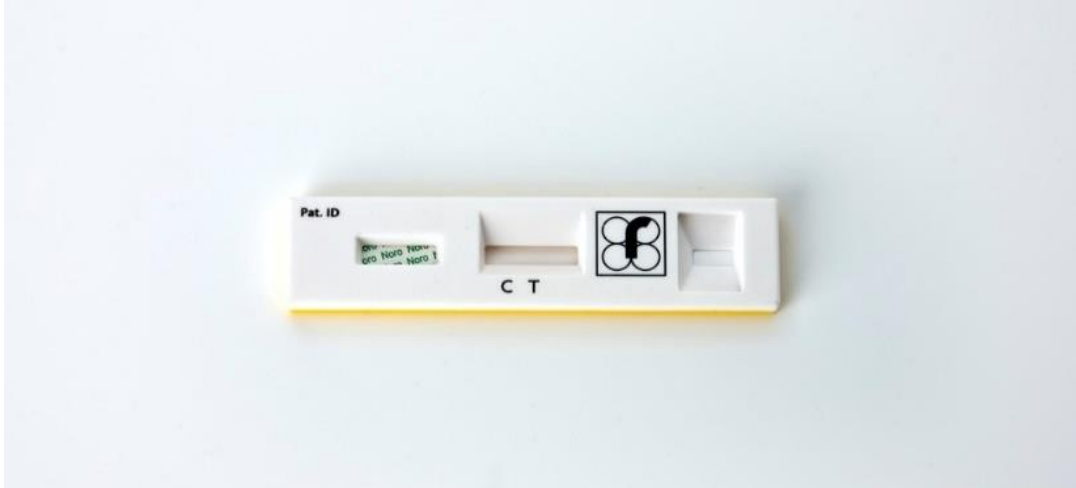
Tüm alışma boyunca kontrol amacıyla, ticari olarak temin ettiğimiz Campylobacter jejuni subps.jejuni (NCTC 11322, OXOID) ve Campylobacter coli (ATCC® 33559, OXOID) standart suşları kullanıldı.



### 3.5. *Campylobacter* Hızlı Antijen Testi

Hastalardan alınan steril, sızdırmaz kapaklı dışkı kaplarına konan dışkı örnekleri bir lateral flow immunokromatografik hızlı antijen testi olan RİDA QUICK *Campylobacter* (R-Biopharm, Almanya) ile üretici firma talimatlarına uygun olarak çalışıldı ve değerlendirildi.

RİDA QUICK *Campylobacter* hızlı antijen testi, kültür ve insan dışkı örneklerindeki *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* suşlarının antijenlerinin kalitatif saptanmasını sağlar. Bu hızlı test, tek adımda numunede *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* antijenleri bulunduğu, biyotinlenmiş ve altın-etiketli anti-*Campylobacter* antikorlarıyla analiz eder. Sadece invitro teşhislerde kullanılmaktadır.



**Resim 2: RİDA QUICK *Campylobacter* Lateral Flow İmmunokromatografik Hızlı Antijen Testi**

Ticari olarak temin edilen RİDA QUICK *Campylobacter* hızlı antijen testi kutusunun içinde aşağıdaki ürünler mevcuttur.

Kullanıma Hazır Kaset Test	25 tane
Reaktif A	13.5 ml Spesifik anti- <i>Campylobacter</i> antikor ( % 0,05 asit ,mavi renk)

Reaktif B	13.5 ml Spesifik anti-Campylobacter antikor ( %0,05 asit, sarı renk )
-----------	---

Reaktif Tüp	25 tane
-------------	---------

RİDA QUICK Campylobacter hızlı antijen testi sırasıyla şu şekilde uygulandı:

- 1.Reaktif tübüne 0,5 ml reaktif A ve 0,5 ml Reaktif B eklendi.
- 2.Dışkı örneği bu reaktif kabına 50 µl çekilip eklendi.
- 3.Reaktif tüp içerisindeki maddeler tamamen homojen şekilde oluncaya kadar vorteksle karıştırıldı. Homojen olan süspansiyonumuzda büyük partiküllerin dibe çökmesi için 5 dakika bekletildi.
- 4.Reaktif tüp içerisinden 150 µl örnek alınarak kaset testin örnek koyma kuyusuna eklendi.
- 5.Kaset test üzerinde 2 tane çizgi bulunmaktadır. Bunlardan biri kontrol çizgisi diğeri test çizgisidir. Örnek karışımımızdan kaset test üstüne konulmasından itibaren ilk 3 dakika içerisinde kontrol çizgisi görülmelidir. İlk 3 dakika içerisinde kontrol çizgisi görünmeyen kaset testlerle yapılan çalışma iptal edildi ve yeni kasetle yeniden çalışıldı.
- 6.Kaset test sonucunun değerlendirilmesi için 15 dakika beklendi. Test çizgisi kırmızı renkli olarak belirginleştiğinde Campylobacter pozitif, test çizgisi oluşmadığında Campylobacter negatif yorumlandı.



**Resim 3: Dışkı Örneğinde Kullanılmış RİDA QUICK Campylobacter Kaset Test (soldakiler pozitif kaset test, sağdakiler negatif kaset test)**

### **3.6. *Campylobacter* İzolatlarının Saklanması**

Campylobacter kesin tanısı konulan izolatlar daha sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere gliserinli besiyerleri içerisinde -80 °C’ de saklandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda, Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bornova Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut gastroenterit tanısı alan, sulu ve/veya kanlı dışkılama tarif eden olgulardan, 115 (%46) kadın 135 (%54) erkek olmak üzere toplam 250 hastaya ait dışkı örneği alınıp değerlendirildi (Tablo 2).

250 hastaya ait dışkı örneğinin 167 (%66.8)'sini 0-5 yaş aralığı, 34 (%13.6)'ünü 6-10 yaş aralığı, 18 (%7.2)'ini 11-20 yaş aralığı, 8 (%3.2)'ini 21-30 yaş aralığı, 5 (%2)'ini 31-45 yaş aralığı, 12 (%4.8)'sini 45-65 yaş aralığı ve 6 (%2.4)'sını 66 yaş ve üzeri yaş aralığındaki bireylerin oluşturduğu görülmüştür (Tablo 2).

**Tablo 2: Hastaların Yaş ve Cinsiyet Sınıflandırılması**

YAŞ GRUBU	KADIN	ERKEK	TOPLAM
	Sayı	Sayı	Sayı
0-5	77	90	167 (%66,8)
6-10	10	24	34 (%13,6)
11-20	11	7	18 (%7,2)
21-30	4	4	8 (%3,2)
31-45	2	3	5 (%2)
46-65	8	4	12 (%4,8)
66≤	3	3	6 (%2,4)
<b>Toplam</b>	<b>115 (%46)</b>	<b>135 (%54)</b>	<b>250</b>

250 hastadan toplanan dışkı örneğinin 69 (%27,6)'u acil servisten, 10 (%4)'u gastroenterolojiden, 134 (%53,6)'ü hastane polikliniklerinden ve 37 (%14,2)'si ise diğer hastane birimlerinden toplanmıştır. Acilden toplanan 69 dışkı örneğinin 35 (%14)'üne, gastroenteroloji biriminden alınan 10 dışkı örneğinin 8 (%4)'üne, polikliniklerden toplanan 134 dışkı örneğinin 55 (%22)'ine ve hastanenin diğer

birimlerinden toplanan 37 dışkı örneğinin 15 (%6)'ine gastroenterit tanısı konulmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3: Hastaların Hastaneye Kabul Birimi ve Konulan Tanıların Sayısal Oranı**

<b>Alınan birim Tanı</b>	<b>ACİL</b>	<b>GASTROEN TEROLOJİ</b>	<b>POLİKLİNİK</b>	<b>DİĞER</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>GASTROENTRİT</b>	35	8	55	15	<b>113 (%45,2)</b>
<b>DİĞER</b>	34	2	79	22	<b>137 (%54,8)</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>69 (%27,6)</b>	<b>10 (%4)</b>	<b>134 (%53,6)</b>	<b>37 (%14,2)</b>	<b>250</b>

Çalışmaya alınan 250 hastanın 27 (%10,8)'sinde Rida Quick ile pozitiflik, 30(%12)'unda kültür ile pozitiflik saptandı. Dışkı antijen testi ve/ veya kültür pozitifliği olan hasta sayısı 36 (%14,4) bulundu. Campylobacter gastroenteriti prevalansı %14,4 olarak bulundu.

Toplanan dışkı örneklerinin 21 (%8,4)'inde hem Rida Quick Campylobacter, hem kültür ile pozitiflik vardı. 9'unda sadece kültür, 6'sında sadece Rida Quick Campylobacter pozitif olarak saptandı (Tablo 4).

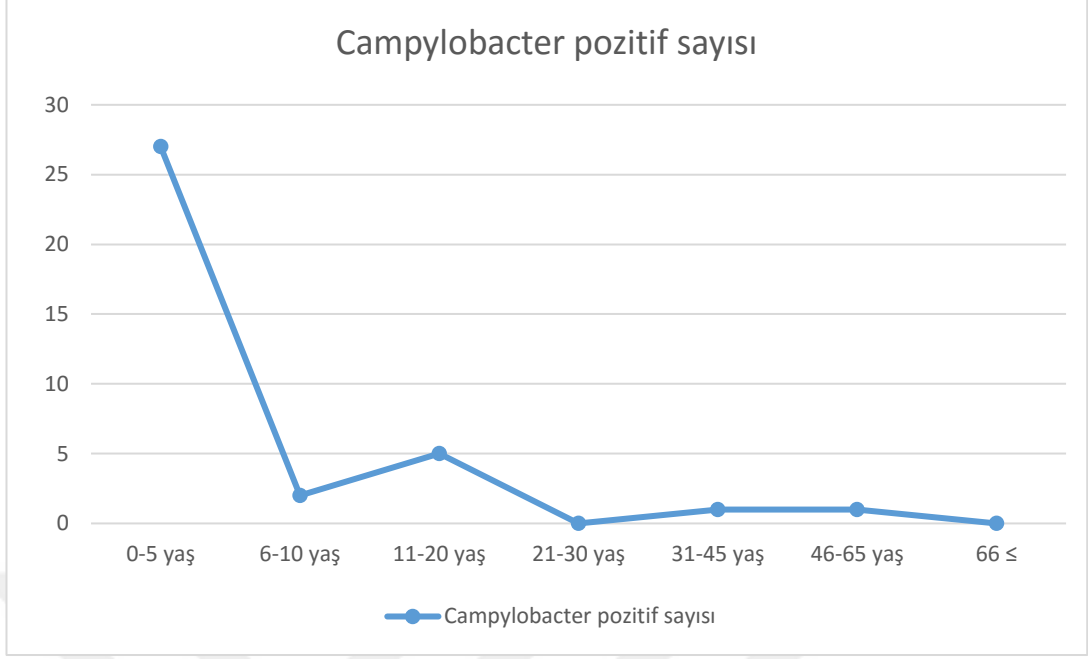
**Tablo 4: Dışkı Örneklerinde RİDA QUİCK ve Kültür Sonuçları**

	<b>RİDA QUİCK</b>	<b>KÜLTÜR</b>	<b>RİDA QUİCK + KÜLTÜR</b>	<b>RİDA QUİCK ve/veya KÜLTÜR</b>
<b>Pozitif</b>	27 (%10,8)	30 (%12)	21 (%8,4)	36 (%14,4)
<b>Negatif</b>	223 (%89,2)	220 (%88)	229 (%91,6)	214 (%85,6)

Campylobacter pozitifliği saptanan 36 olguyu, yaş gruplarına göre gruplandırdığımızda 0-5 yaş aralığında 27'si ,6-10 yaş aralığında 2'si, 11-20 yaş aralığında 5'i, 21-30 yaş aralığında 0'ı, 31-45 yaş aralığında 1'i, 46-65 yaş aralığında 1'i, pozitif bulunmuştur. Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerde 19 (%52.8)'u, kadınlarda 17 (%47.2)'si pozitif bulunmuştur (Tablo 5, Grafik 2).

**Tablo 5: Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Pozitiflik Sayısı**

	<b>Kadın Pozitiflik Sayısı</b>	<b>Erkek Pozitiflik Sayısı</b>	<b>Toplam Sayı</b>
<b>0-5</b>	11	16	27
<b>6-10</b>	2	--	2
<b>11-20</b>	3	2	5
<b>21-30</b>	--	--	0
<b>31-45</b>	1	--	1
<b>46-65</b>	--	1	1
<b>66≤</b>	--	--	0
<b>Toplam</b>	<b>17 (%47,2)</b>	<b>19 (%52,8)</b>	<b>36 (%100)</b>



**Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre Pozitiflik Sayısı**

Yaş gruplarına göre toplanan örnek sayısı ile *Campylobacter* pozitifliği saptanan örnek sayısı yüzdelik oranı, 0-5 yaş grubunda alınan 167 dışkı örnekten 27 (%16,1)'si, 6-10 yaş grubunda alınan 34 dışkı örneğinden 2 (%5,8)'si, 11-20 yaş grubunda 18 alınan dışkı örneğinden 5 (%27,7)'i, 21-30 yaş grubunda alınan 8 dışkı örneğinden 0 (%0)'ı, 31-45 yaş grubundan alınan 5 dışkı örneğinin 1 (%20)'i, 46-65 yaş grubundan alınan 12 dışkı örneğinden 1(%8,3)'i, *Campylobacter* pozitif saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6: Yaş Grubuna Göre *Campylobacter* Pozitifliği Dağılımı ve Yüzdesi**

	0-5 Yaş	6-10 Yaş	11-20 Yaş	21-30 Yaş	31-45 Yaş	45-65 Yaş	66≤ Yaş	Toplam
<i>Campylobacter</i> pozitif örnek sayısı	27	2	5	--	1	1	--	36
Alınan hasta örneği	167	34	18	8	5	12	6	250
Yaş grubunda üreme %'si	%16.1	%5.8	%27.7	%0	%20	%8.3	%0	%14.4

*Campylobacter* pozitifliği saptanan hastaların dışkı örneklerinin 13'ü hastanenin poliklinikler biriminden toplanmış ve 10'u gastroenterit tanısı almıştır, 20'si acil biriminden toplanmış ve 15'ine gastroenterit tanısı konmuştur, 1'i Gastroenteroloji biriminden toplanmış ve hiç gastroenterit tanısı almamış, 1'i Dahiliyeden toplanmış ve hiç gastroenterit tanısı almamış, 1'i Onkoloji biriminden toplanmış ve hiç gastroenterit tanısı almamış, Yoğun Bakımdan ise hiç pozitif hasta örneği alınmamıştır (Tablo 7).

**Tablo 7: *Campylobacter* Pozitifliği Bulunan Hastaların Hastanede Kabul Edilen Birimi ve Hastalara Konulan Tanı**

Bölüm Tanı	Poliklinik	Acil	Gastroenteroloji	Dahiliye	Yoğun Bakım	Onkoloji	TOPLAM
Gastroenterit	10	15	--	--	--	--	25
Diğer	3	5	1	1	--	1	11
TOPLAM	13	20	1	1	0	1	36

#### 4.1. İstatistik Değerlendirme

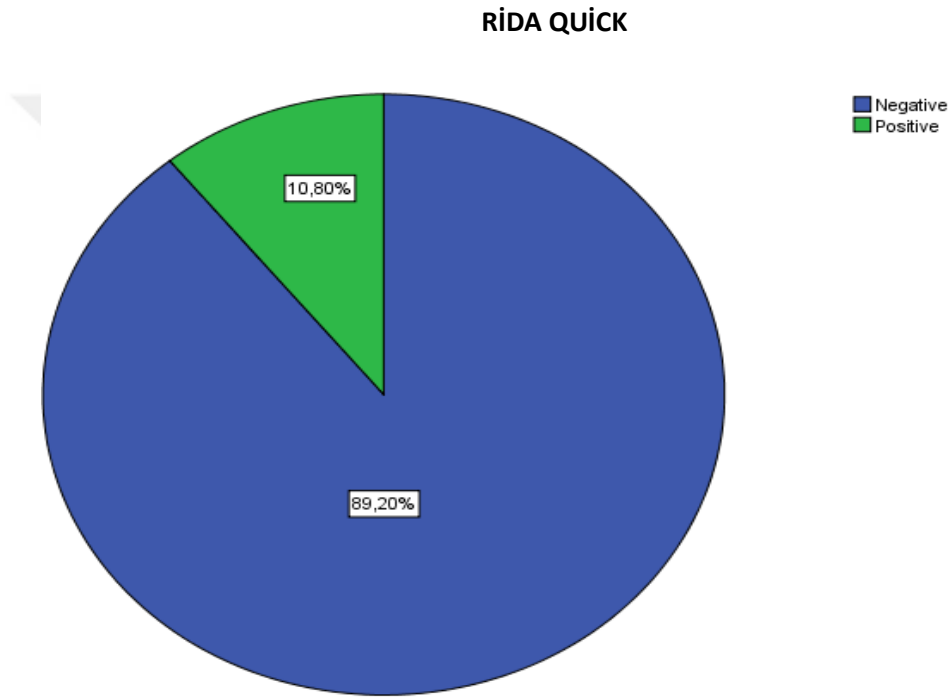
Çalışmamız kapsamında Temmuz - Eylül ayları arasında 51 günlük süre içinde akut gastroenterit tanısı alan, sulu ve/veya kanlı dışkılama tarif eden hastalardan toplam 250 dışkı örneği kullanıldı.

Hızlı antijen test RİDA QUICK *Campylobacter* kullanılarak, 250 hastadan 27 (%10,8)'si pozitif, 223 (%89,2)'ü negatif saptandı.



**Tablo 8: Rida Quick Frekans Tablosu**

	Frekans	Yüzde	Toplanmış Yüzde
<b>Negatif</b>	223	89,2	89,2
<b>Pozitif</b>	27	10,8	100,0
<b>Toplam</b>	250	100,0	

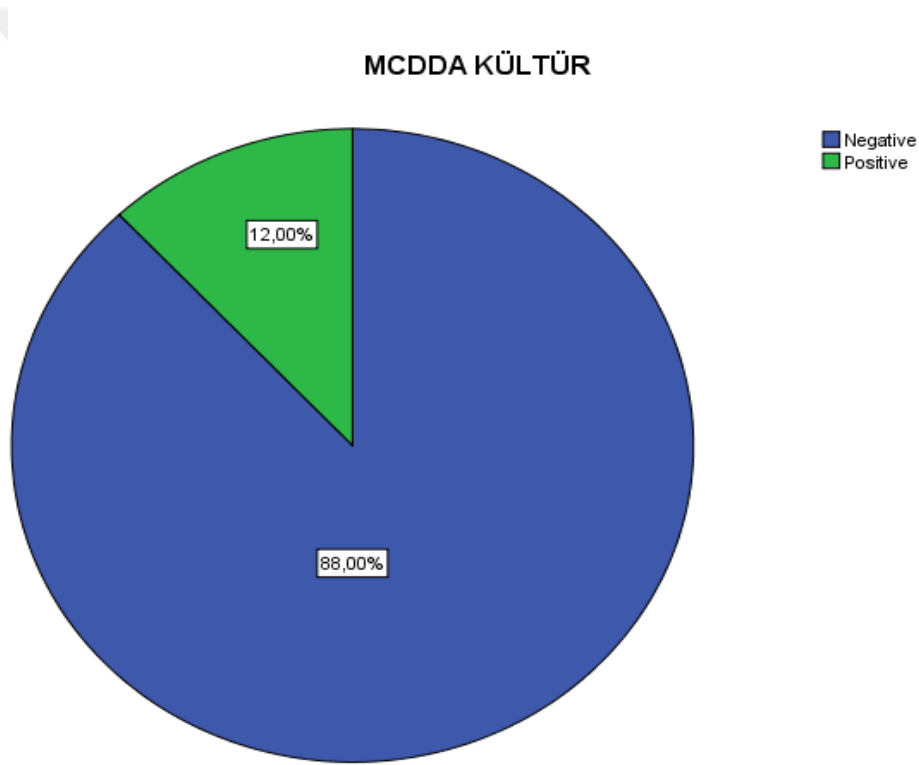


**Şekil 3: Rida Quick Yüzde Grafiği**

Hastalardan alınan dışkı örneklerinde mCCDA kültür yöntemi kullanılarak 250 hastadan 30 (%12)'u *Campylobacter* pozitif, 220 (%88)'si *Campylobacter* negatif saptandı.

**Tablo 9: mCCDA Kültür Frekans Tablosu**

	<b>Frekans</b>	<b>Yüzde</b>	<b>Toplanmış Yüzde</b>
<b>Negatif</b>	220	88,0	88,0
<b>Pozitif</b>	30	12,0	100,0
<b>Toplam</b>	250	100,0	

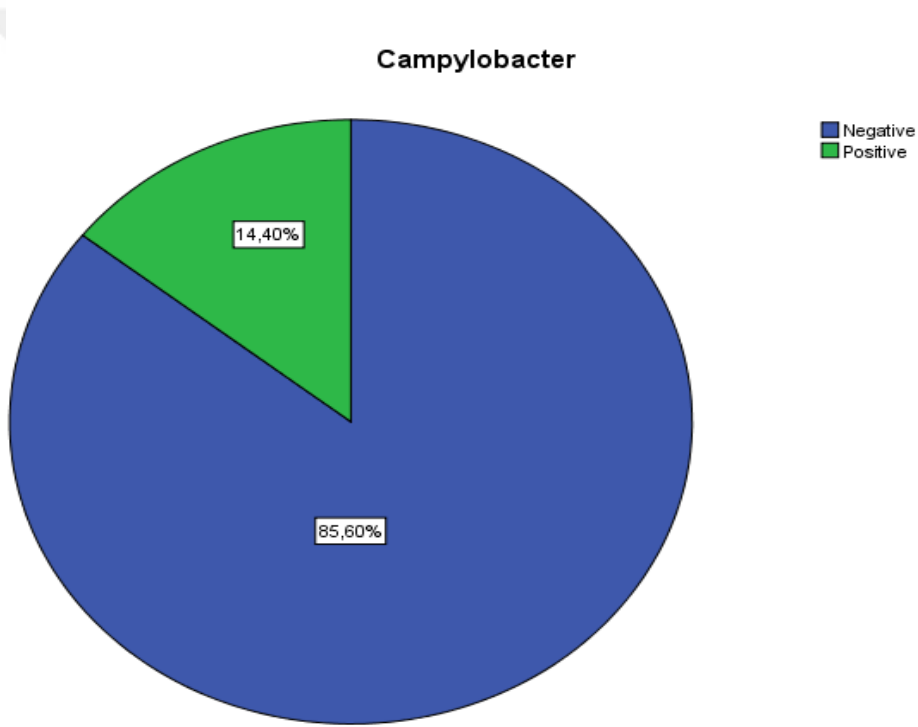


**Şekil 4: mCCDA Kültür Yüzde Grafiği**

Dışkı örneklerine hızlı antijen testi Rida Qiuck ve mCCDA kültürü yapıldı. Bu kullandığımız iki yöntemin biri veya ikisinin pozitif olması durumunda hasta sonucu *Campylobacter* pozitif olarak yorumlandı. Her iki yöntem ile toplamda 250 hastanın 36'sı (%14,4) pozitif, 214'ü (%85,6) negatif bulundu (Tablo 10).

**Tablo 10: Campylobacter Bulgusunun Frekans Tablosu**

	Frekans	Yüzde	Toplanmış Yüzde
<b>Negatif</b>	214	85,6	85,6
<b>Pozitif</b>	36	14,4	100,0
<b>Toplam</b>	250	100,0	



**Şekil 5: Campylobacter Pozitif Yüzdesi Grafiği**

Rida Quick negatif saptanan örneklerin 9'unda kültür pozitif bulundu. Kültür negatif saptanan örneklerin 6'sında Rida Quick pozitif bulundu (Tablo 11).

**Tablo 11: McNemar Ki-kare Tablosu**

<b>Rida Quick - MCCDA KÜLTÜR (McNemar Ki-kare Tablosu)</b>					
			<b>MCCDA KÜLTÜR ( Altın Standart)</b>		<b>Toplam</b>
			<b>Negatif</b>	<b>Pozitif</b>	
<b>Rida Quick</b>	<b>Negatif</b>	<b>Değer</b>	214	9	<b>223</b>
		<b>Beklenen Değer</b>	196,2	26,8	<b>223,0</b>
		<b>%</b>	% 96,0	% 4,0	<b>% 100,0</b>
	<b>Pozitif</b>	<b>Değer</b>	6	21	<b>27</b>
		<b>Beklenen Değer</b>	23,8	3,2	<b>27,0</b>
		<b>%</b>	% 22,2	% 77,8	<b>% 100,0</b>
<b>Toplam</b>	<b>Değer</b>	<b>220</b>	<b>30</b>	<b>250</b>	
	<b>Beklenen Değer</b>	<b>220,0</b>	<b>30,0</b>	<b>250,0</b>	
	<b>%</b>	<b>% 88,0</b>	<b>% 12,0</b>	<b>% 100,0</b>	

Rida Quick ve mCCDA kültür yöntemleri arasında Campylobacter enfeksiyonu tanısının konmasında istatistiksel olarak McNemar Ki-kare testinde anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Saptanan  $p = 0.607$  değeri  $p > 0.05$  ve %95 güven aralığı içinde bulunduğundan istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 12: Rida Quick Testinin mCCDA Kültür Yöntemine Göre Duyarlılık ve Özgüllük Analizi**

	<b>Rida Quick (%)</b>
<b>Duyarlılık</b>	97,27
<b>Özgüllük</b>	70
<b>PPV</b>	95,96
<b>NPV</b>	77,78

**PPV:** Gerçek pozitiflik tahmini bulma yüzdesi

**NPV:** Gerçek negatiflik tahmini bulma yüzdesi

Rida Quick testinin altın standart test olarak kabul ettiğimiz mCCDA kültür yöntemine göre tanı koymadaki sensitivitesi %97,27 saptandı. Testin tanı koyma özgülüğü ise %70 bulundu.

Gerçek pozitif bulma yüzdesi % 95,96; gerçek negatif bulma yüzdesi %77,78 bulundu. Bu sonuçlara göre *Campylobacter* tanısında Rida Quick testi de kullanılabilir.

**Tablo 13: Korelasyon Bulguları**

<b>Korelasyon Bulguları</b>			
	<b>İstatistik Sonuçları</b>	<b>mCCDA KÜLTÜR</b>	<b>Campylobacter</b>
<b>Rida Quick</b>	<b>Pearson Korelasyon Katsayısı</b>	0,704**	0,848**
	<b>p-Değeri</b>	0,0001	0,0001
<b>mCCDA KÜLTÜR</b>	<b>Pearson Korelasyon Katsayısı</b>		0,900**
	<b>p-Değeri</b>		0,0001

İstatiksel değerlendirmede Rida Quick test pozitifliği ile *Campylobacter* pozitif (Rida Quick pozitif ve/veya mCCDA pozitif) olarak yorumladığımız test sonuçlarının korelasyonu  $r=0,848$ ; mCCDA'in pozitifliği *Campylobacter* pozitif ile (Rida Quick pozitif ve/veya mCCDA pozitif) olarak yorumladığımız test sonuçlarının korelasyonu  $r=0,900$  bulundu. Pozitif yönde güçlü korelasyon vardır.

## 5. TARTIŞMA

*Campylobacterler*, hareketli, sporu olmayan, gram-negatif basillerden oluşur. *Campylobacter*, oksidaz ve katalaz pozitifdir, %5 - %10 oksijen içeren atmosferde özel bir seçici besiyerlerinde en iyi gelişmeyi gösterir. Dışkıdan izole edilen *Campylobacterin* tipik identifikasyonu için bakteriyel koloninin oksidaz testiyle beraber gram boyama incelemesi yapılır. Oksidazı pozitif olan koloniler; Gram boyamada kıvrık, S şeklinde, martı kanadı veya gram-negatif çubuklar şeklinde *Campylobacter* spp olarak tanımlanabilir (Granato et al., 2010, Aydın 2004).

Sodyum hippurat hidrolizi *C.coli*'den *C.jejuni*'yi ayırt etmek için kullanılabilir, ancak bunları ayırt etme genellikle gerekli değildir. Çünkü bu iki *Campylobacter* türü klinik bulgularında benzerlik göstermektedir. Ayrıca, *C.jejuni*'nin bazı suşları hippurat hidrolizi negatif olabilir (Granato et al., 2010 ).

*Campylobacter* enteritinin laboratuvar tanısında geleneksel metodlar olarak mikroskopi, filtrasyon teknikleri ve kültür kullanılabilir. Dışkı örneklerinde Gram boyama yapma, *Campylobacter* enteritlerinin ön teşhisi için hızlı ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, *Campylobacter*'ler ince morfolojili olduğundan, kolaylıkla Gram boyama işlemlerinde kullanılan safranin ile karşıt boyanamayabilir. Safranin yerine, karbol fuksin veya % 0,1 sulu bazik fuksin dışkıdan doğrudan yaymada organizmanın boyanması için karşıt boya olarak kullanılabilir. Akut ishaller hastalardan toplanan gaita örneklerinin, bahsedilen boyama yöntemiyle değerlendirilmesi %66-%94 arasında değişen duyarlılık ve %95 spesifite göstermektedir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016, Granato et al., 2010).

*Campylobacter*'e bağlı ishaller hastalıklarının tanısında laboratuvarlar tarafından en çok kültür yöntemi kullanılmaktadır. Birkaç seçici besiyeri dışkı örneklerinden *Campylobacter* üretiminin artırılması için geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan kültür yöntemleri kanlı ve antibiyotik içeren besiyerleridir; Skirrow, Butzler ve Campy-BAP gibi. Ayrıca; kanlı olmayan, odun kömürü içeren selektif besiyeri karbon sefoperazon deoksikolat agar (CCDA), dışkı örneklerinden *Campylobacter*' in üretilmesinde

kullanılan Skirrow agar ya da filtrasyon yönteminden daha duyarlı olarak rapor edilmiştir (Granato et al., 2010).

Dışkıda *Campylobacter*'in saptanması veya üretilmesi için güvenilir laboratuvar tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte, *C.jejuni* ve *C.coli* dünya çapında bakteriyel enteritlerin en önde gelen etkeni olarak ortaya çıkmıştır (Granato et al., 2010). Dünyanın birçok ülkesinde *Campylobacter* spp nin etken olduğu akut gastroenterit vakaları *Salmonella* spp ve *Shigella* spp ile beraber ilk üç sırada yer almaktadır (Avcı ve ark. 2010, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016). *Campylobacter* spp, ülkelerin gelişmişlik düzeyinden bağımsız olarak, tüm dünyada ve özellikle 6 ay- 5 yaş arasındaki çocuklarda, genellikle gıdaya bağlı ishale neden olur (Polat 2008).

*Campylobacter* enfeksiyonları takibi için gelişmekte olan ülkelerde, ulusal surveyans programları bulunmadığı için, popülasyondaki vakaların sayısı bakımından insidans oranlarının değerleri yoktur. Gelişmiş ülkelerde ise ulusal surveyans programlarının bulunması sporadik ve salgın *Campylobacter* vakalarının izlenmesini kolaylaştırır (Coker et al., 2002).

**Tablo 14: Değişik Ülkelerde Yapılan Çalışmalarda *Campylobacter* Prevalansı**

Araştırmacılar	Ülke	Zaman	Yaş Grubu	Vaka Sayısı	<i>Campylobacter</i> Prevalansı
Klein et al., 2006	ABD	Kasım 1998- Ekim 2001	Çocuk	1626	%1,5
Blaser et al., 1983	ABD	15 aylık süre	--	8,097	%4,6
Feierl et al., 1994	Avusturya	1988-1993	--	62,000	1988'de %1,90 1991'de %3,58
Cabrita et al., 1992	Portekiz	1984-1989	--	2,811	%5,3

Niederer et al., 2012	İsviçre	Haziran- Aralık 2009	--	5,695	%8,2
Wardak et al., 2007	Polonya	Ağustos 2005- Temmuz 2006	--	723	%9,7
Olesen et al., 2005	Danimarka	Mart 2000- Aralık 2001	<5	424 ishalli 726 normal	%3,3 %0,4
Sáenz et al., 2000	İspanya	1997- 1998	--	8,636	%7,4
Lopez et al., 1998	İspanya	20 aylık süre	%94'u <10 yaş  %6'sı >10 yaş	599	%38,3
Mangia et al., 1983	Brezilya	--	≤3	406	%9,9
Scarlata et al., 2004	Batı Sicilya	--	Çocuk	540	%6,5
Fred et al., 2006	Kolombiya	2004	<5	129	%2,3
Abu Elamreen et al., 2007	Filistin	Mayıs- Ağustos 2005	<5	150	%4,7
Hamidian et al., 2011	İran	Kasım 2008- Aralık 2009	--	562	%8,7



Koulla-Shiro et al., 1995	Kamerun	Nisan 1989- Ekim 1990	Çocuk	272 ishalli 157 normal	%7.7 %3.2
Ali et al., 2003	Pakistan	Ağustos 2002- Kasım 2002	<12	100	%18
Haq et al., 1991	Bangladeş	1 yıllık süre içinde	Çocuk	102 ishalli 93 normal	%25.5 %8.6
Taylor et al., 1991	Tayland	--	Çocuk	631	%15
Lengerh et al., 2013	Kuzeybatı Etiyopya	Ekim 2011- Mart 2012	<5	285	%15.4

Yapılan araştırmalarda, özellikle gelişmiş batı ülkelerinde bakteriyel gastroenterit vakalarında *Campylobacter* spp'nin etken olarak birinci sırada olduğu gösterilmiştir (Kayman et al., 2013). *Campylobacter* spp gastroenteritlerinin, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde *Shigella* spp ve *Salmonella* spp'dan daha çok saptandığı görülmüştür (Yılmaz ve Tuğrul 2005).

*Campylobacter* enfeksiyonu prevalansı, gıda ve kişi hijyenin önemli olduğu Avrupa ülkelerinde %1-5 oranındadır (Polat 2008). Gelişmişlik düzeyinin az olduğu Afrika ve Asya ülkelerinde prevalansın %19-38 arasında olduğu belirtilmektedir (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 15.05.2016).

Tüm dünyada değişik ülkelerde *Campylobacter* enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, *Campylobacter* spp prevalansının %1,5 ile %38,3 arasında değişim gösterdiği görülmektedir (Tablo 14).

Gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda, Blaser MJ. ve arkadaşları Amerika’ da 15 aylık zaman periyodunda 8.097 hastada *Campylobacter* prevalansını %4,6 olarak saptamışlardır (Blaser et al., 1983). Yine Amerika’ da Klein E.J. ve arkadaşları Kasım 1998- Ekim 2001 yılları arasında 1626 çocuk hastada *Campylobacter* prevalansını %1,5 olarak bulmuşlardır (Klein et al., 2006).

Avusturya’da Feierl G. ve arkadaşları 1988 yılında %1,90 , 1991 yılında %3,58 olarak *Campylobacter* prevalans oranını bulmuşlardır (Feierl et al., 1994). İsviçre’ de Niedere L. ve arkadaşlarının Haziran-Aralık 2009 da yaptıkları 5.695 kişilik araştırmada %8,2 lik *Campylobacter* saptanmıştır (Niederer et al., 2012). Lopez L. ve arkadaşları İspanya’da 20 aylık bir sürede büyük çoğunluğunun çocukların oluşturduğu 599 hastada *Campylobacter* prevalansını %38,3 olarak bulmuşlardır (López et al., 1998). Bu oran gelişmiş ülkeler için oldukça yüksek bir orandır. Diğer batı ülkelerinde genellikle *Campylobacter* prevalansının %1,5 -%9,7 arasında olduğu görülmektedir (Tablo 14).

Gelişmekte olan ülkelere bakıldığı zaman, Taylor D.N. ve arkadaşlarının Tayland’da 631 çocuk hasta üzerindeki çalışmada *Campylobacter* prevalansı %15 (Taylor et al., 1991), Ali A.M. ve arkadaşları Pakistan’da 12 yaş altındaki 100 çocukta prevalansı %18 (Ali et al., 2003), Haq JA. ve arkadaşları Bangladeş’te 1 yıllık süre içinde 102 ishali çocuk hastalarda *Campylobacter* prevalansı %25,5 bulmuşlardır (Haq and Rahman 1991).

Yapılan çalışmalarda ishali çocukların yanı sıra sağlıklı çocuklar da *Campylobacter* pozitifliği yönünden araştırıldığında, farklılıklar olduğu göze çarpmaktadır. Olesen B. ve arkadaşları Danimarka’da ishali olmayanlarda %0,4 ishali olanlarda %3,3 (Olesen et al., 2005); Haq JA ve arkadaşları Bangladeş’te ishali olmayanlarda %8,6 ishali olanlarda %25,5 (Haq and Rahman 1991), Koulla-Shirro ve arkadaşları Kamerun’da ishali olmayanlarda %3,2 ishali olanlarda %7,7 oranlarını bildirmişlerdir (Koulla-Shiro et al., 1995). Çocuklarda taşıyıcılık oranının artmasıyla birlikte ishal oranlarının da arttığı görülmektedir.

**Tablo 15: Ülkemizde yapılan çalışmalarda *Campylobacter* prevalansları**

Araştırmacılar	Şehir	Zaman	Yaş Aralığı	Vaka Sayısı	Campylobacter prevalansı
Kayman ve ark. 2013	Kayseri	Mart 2010- Mart 2011	--	3287	%5.4
Avcı ve ark. 2010	İzmir	Haziran 2007- Mayıs 2008	--	775	%12.5
Kizirgil ve Karakoç. 2012	Elazığ	Ocak 2008- Aralık 2008	0-14 yaş	407	%4.7
Yazıcı ve ark. 2009	Aydın	Ocak 2007- Şubat 2008	--	200 ishalli 80 kontrol	%4.5 %0.0
Polat 2008	Adana	Haziran 2006- Ekim 2007	--	434	%5.1
Özkan 2005	Adana	Haziran 2001- Nisan 2005	Çocuk	397	%16.4
Ateş-Yılmaz ve Tuğrul 2005	Edirne	Ağustos 2001- Eylül 2002	--	882	%4
Öngen ve ark. 2007	İstanbul	Ocak 2000- Aralık 2004	--	6835	%1.2
Aydemir ve ark. 2003	İzmir	2002	--	3666	%0.8

Kanan ve Akşit 2003	Eskişehir	Eylül 2000-Şubat 2001	--	317	%0,63
Taş ve Ardıç 2004	Ankara	Ocak 1999-Ağustos 1999	--	200	%4
Özen ve ark. 1999	Denizli	Mayıs 1998-Kasım 1998	4 aylık-85 yaş	412	%1,5
				50	%0
				gastroenterit kontrol grubu	
Uysal ve ark. 1997	Ankara	Temmuz 1993-Eylül 1993	1 aylık-14 yaş	400	%8,3
		Haziran 1994-Eylül 1994			
*Elmacı ve ark. (Bu Çalışma)	İzmir	Temmuz 2015-Eylül 2015	--	250	%14,4

Ülkemizde *Campylobacter* gastroenteriti görülme oranı %0,63 ile %16,4 arasında değişmektedir (Özkan 2005, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>, erişim tarihi:15.05.2016).

Ülkemizde bütün yaş gruplarını kapsayan araştırmalarda i farklı veriler elde edilmiştir. Kanan B. ve Akşit F. Eskişehir’de Eylül 2000- Şubat 2001 yıllarında 317 hastada *Campylobacter* görülme sıklığını %0,63 (Kanan ve Akşit 2003), Avcı H.S. nin Haziran 2007-Mayıs 2008 yıllarında 775 hastada *Campylobacter* prevalansı %12,5 (Avcı ve ark. 2010), Öngen B. ve arkadaşları İstanbul’da Ocak 2000- Aralık 2004 te 6835 hasta ile yapılan çalışmada prevalansı %1,2 (Öngen ve ark., 2007), Ateş-Yılmaz A. ve arkadaşları Edirne’de Ağustos 2001-Eylül 2002 yıllarında yapılan 882 kişilik

araştırmasında prevalansı %4 (Ateş-Yılmaz ve Tuğrul 2005), Özen N. ve arkadaşlarının Denizli’de yaptıkları 412 hastada prevalansı %1,5 (Özen ve ark. 1999), Polat E. Adana’da Haziran 2006- Ekim 2007 yılları arasında 434 hastada prevalans %5,1 (Polat 2008), Kayman T. ve arkadaşları Kayseri’de yaptıkları 1 yıllık araştırmada 3287 kişide *Campylobacter* prevalansını %5,4 (Kayman ve ark. 2013) olarak bildirmişlerdir.

Aydemir Ş. ve arkadaşları İzmir’de yaptıkları çalışmada *Campylobacter* oranını %0,8 (Aydemir ve ark. 2003), Kızırgil A. ve Karakoç S. Elazığ’da yaptıkları 1 yıllık çalışmada 407 hastada prevalansı %4,7 (Kızırgil ve Karakoç 2012), Yazıcı V. ve arkadaşları Aydın’daki 1 yıllık çalışmasında ishaller hastalarda *Campylobacter* oranını %4,5 (Yazıcı ve ark. 2009), Taş E.ve Ardıç N. Ankara’da 8 aylık çalışmalarında ishaller hastalardan alınan *Campylobacter* oranını %4 (Taş ve Ardıç 2004), Uysal G. ve arkadaşları ise Ankara’daki Temmuz-Eylül 1993 ve Temmuz- Eylül 1994 tarihlerinde 400 hastadan alınan örneklerde %8,3 prevalans oranını bildirmişlerdir (Uysal ve ark. 1997) ( Tablo 15).

Yapılmış çalışmalarda en fazla *Campylobacter* pozitifliğini sırasıyla Özkan A. Adana’dan %16,4 (Özkan 2005), Avcı H.Ş. İzmir’den %12,5 olarak bildirmişlerdir (Avcı ve ark. 2010). Bu çalışmamızda %14,4 prevalansı ülkemizden bugüne kadar bildirilen ikinci en yüksek orandır. İzmir’deki *Campylobacter* prevalans oranları Aydemir Ş. tarafından %0,8 olarak daha önce bildirilmiştir (Aydemir ve ark. 2003). Aynı ildeki bizim oranımızla bu oran birbirinden oldukça farklıdır. Ülkemizdeki bölgesel farklılıklara bakıldığında, ekonomik gelişmişlikle ilgili olarak *Campylobacter* enfeksiyonlarının çok bağlantılı olmadığı Adana ve İzmir’deki yüksek prevalans oranlarına bakıldığında düşünülebilir.

Ayrıca ülkemizde yapılmış farklı çalışmaların sonuçları ile kıyaslandığında pozitiflik oranımız ülke ortalamasının üzerinde bulunmuştur. Bu çalışma sonucunun yüksek olmasının nedeni *Campylobacter* enteritlerinin en fazla yaz aylarında görülmesi, bizim de hasta örneklerini bu dönemde toplamımıza bağlı olabilir. Ülkemizdeki çalışmaların büyük bir kısmında 8 ay ile 5 yıllık dönemleri kapsayan çalışmalar vardır. Bizim çalışmamız sadece yaz dönemini kapsadığından prevalans oranımız yüksek çıkmış olabilir.

Ayrıca çalışmamızda *Campylobacter* enteriti tanısını koymada iki farklı yöntemin kullanılması da pozitiflik oranımızı arttırmıştır. Teknik ve mali imkanlarımızın kısıtlı olması nedeniyle tüm dışkı örnekleri moleküler yöntemlerle de çalışılmadı. Eğer çalışılabilseydi bu oranlarımız kısmen değişebilirdi. Çalışmamız kültür yöntemini altın standart kabul ederek yapıldı, fakat Rida Quick ile pozitif bulunan 6 örnek kültürde negatif saptandı. Bunun iki sebebi olabilir ya Rida Quick yalancı pozitifliğine bağlı olabilir ya da kültürde bakterinin canlılığının yitirmesine bağlı negatiflik olabilir.

Çalışmamızda *Campylobacter* spp pozitifliği, en fazla 11-20 yaş grubunda olmak üzere, 21-30 ve 66≤ yaşlar hariç hepsinde diyare etkeni olarak saptanmıştır. Yaş gruplarında izolasyon oranı sırasıyla 0-5 yaş grubunda %16,1, 6-10 yaş grubunda %5,8; 11-20 yaş grubunda %27,7; 31-45 yaş grubunda %20, 45-65 yaş grubunda %8,3 bulunmuştur.

Avcı H.S.'nin İzmir'de yaptığı çalışmasında Haziran 2007- Mayıs 2008 yıllarında her yaş grubundan diyare ön tanısıyla alınan 775 dışkı örneğinden 97 (%12,5)'i *Campylobacter* spp bulunmuş. En fazla görülen yaş grubu ise 2-5 yaş arasında 41 (%19) *Campylobacter* spp görülmüş, bunu sırasıyla 0-1 yaş aralığı 25 (%18) ve 6-10 yaş 13 (%11) takip etmiştir. En fazla Mart ve Temmuz aylarında *Campylobacter* izolasyonu yapılmıştır. Cinsiyet dağılımında ise %14,6'ı ile en fazla erkeklerde pozitiflik saptanmıştır (Avcı ve ark. 2010).

Özen N. ve ark., Denizli' de Mayıs 1998- Kasım 1998'de 7 aylık bir sürede 4 ay- 85 yaş grubunda 412 si akut gastroenteritli hastalardan, 50'si ise kontrol grubu hastalardan dışkı örneği incelemiştir. Kontrol grubu hastalarda hiç *Campylobacter* izole edilememiş, fakat gastroenteritli hastalardan 6 (%1,5)'si *Campylobacter* spp olarak izole edilmiş. Yaş grupları dağılımında ise en fazla 0-1 yaş grubunun 4'ünde *Campylobacter* spp görülmüştür. Aylara göre dağılımında; 1'i Haziran, 1'i Temmuz, 1'i Ağustos, 2'si Eylül, 1'i de Kasım ayında izole edilmiştir ve *Campylobacter* izolasyonunun hepsi kadın hastalardan yapılmıştır (Özen ve ark., 1999).

Öngen B. ve arkadaşları İstanbul'da Ocak 2000-Aralık 2004 yıllarını kapsayan 5 yıllık süre içerisinde 6835 hastadan 82 (%1,2)'sinde *Campylobacter* üretilmiş. Üretilen *Campylobacter*'lerin yaz aylarında arttığı ve en fazla Haziran ayında pik yaptığı saptanmıştır (Öngen ve ark., 2007).

Polat E. Adana’da Haziran 2006-Ekim 2007 yıllarında 15 aylık bir sürede ishal yakınmasıyla gelen hastalardan 434 dışkı örneği toplamış, dışkı örneklerinin 22 (%5,1)’sinde *Campylobacter* saptanmış. En fazla 6-14 yaş grubunda 7 (%6,9)’si bunu takiben 30-45 yaş grubunda da 5 (%6,0) hastadan izole edilmiştir. Cinsiyet dağılımında ise en fazla %3 oranı ile kadınlarda pozitiflik bulunmuştur (Polat ve ark. 2008).

Özkan A. Adana’da 12 Haziran 2002- 20 Nisan 2005 yılları arasında yaptığı çalışmada 501 dışkı örneği alınmış. Bunlardan çalışılan 397 örnekten 65 (%16,4)’ünde *Campylobacter* spp pozitif saptanmış. Cinsiyet dağılımında *Campylobacter* saptanan örneklerin 39 (%9,9)’u erkek, 26 (%6,5)’i ise kadın olarak saptanmış (Özkan 2005).

Aydemir Ş. ve arkadaşları İzmir’de 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında 3666 dışkı kültürü toplanmış ve bunlardan 28 (%0,8)’i *Campylobacter* spp olarak tespit edilmiştir (Aydemir ve ark., 2003).

Kayman T. ve arkadaşları Kayseri’de Mart 2010-Mart 2011’de 13 aylık bir sürede 3287 ishalleri hastalara ait dışkı örnekleri alınmış ve 179 (%5,4)’u *Campylobacter* spp olarak saptanmış. En fazla *Campylobacter* spp 127 (%71) ile çocuklarda bulunmuştur. En fazla izolasyon mart – haziran ayları arasında (en fazla nisan)’da pik yaptığı görülmüştür. Cinsiyet dağılımında ise 104 (%58) ile erkeklerde daha fazla bulunmuştur (Kayman ve ark. 2013).

Ateş-Yılmaz A. ve Tuğrul H.M. Edirne’de Ağustos 2001-Eylül 2012 yılları arasında 14 aylık bir sürede yaptıkları çalışmalarında 882 dışkı örneği alınmış, bunların 31 (%4)’ü *Campylobacter* spp bulunmuş. Yaş grupları arasında çok fark bulunmamakla beraber sayıca en fazla 0-10 yaş aralığında 10 (%5) ve onu takiben 31 yaş üstünde 8 (%4) *Campylobacter* spp saptanmış. Temmuz, Ağustos ve Eylül ayında daha sık izole edilmiş. Cinsiyet dağılımında ise erkeklerde 19 (%61) ile daha fazla pozitiflik görülmüştür (Ateş-Yılmaz ve Tuğrul 2005).

Uysal G. ve arkadaşları Temmuz-Eylül 1993 ile Haziran-Eylül 1994 yılları arasında Ankara’da yapılan araştırmada 1 ay-14 yaş aralığındaki 400 diyareli çocuktan alınan dışkı örneklerinin 33 (%8,3)’ünde *C.jejuni* izole edilmiş. Yaş grupları arasında çok fark olmamakla beraber daha fazla 6-14 yaş grubunda 11 (%12) *Campylobacter*

olduğu görülmüş. Haziran (%17,6) ayında daha yüksek oranda izole edilmiştir (Uysal ve ark., 1997).

Yazıcı V. ve arkadaşları Aydın'da Ocak 2007-şubat 2008 yılları arasında çalışmalarında 0-85 yaş aralığında akut semptomları bulunan gastroenterit tanılı 200 olgudan ve 0-81 yaş aralığında semptomsuz 80 kontrol grubundan dışkı rneği toplamış. Alınan gastroenterit tanılı 200 olgudan 9 (%4,5)'unda *C.jejuni* saptanmış, kontrol grubunda ise hiç *Campyobacter* spp saptanamamıştır. Yaş dağılımına bakıldığında ise 5'i 0-5 yaş aralığında bulunmuştur (Yazıcı ve ark. 2009).

Ülkemizde bildirilen yaş gruplarına göre prevalans oranlarına bakıldığında genellikle 0-5 yaş arasında enfeksiyonun pik yaptığı gözlenmektedir. Polat E. ve arkadaşları bizimle uyumlu olarak en fazla pozitifliği 6-14 yaş grubunda bulmuştur (Polat 2008). Bizim alışmamızda 11-20 yaş aralığındaki tüm pozitiflikler 11-14 yaş arasında bulunan 5 hastada saptandı. Bunu takiben yine Polat E. ve arkadaşlarında ikinci en fazla pozitiflik 30-45 yaş aralığında bulunmuş (Polat 2008). Bizim alışmamızda da buna uyumlu olarak 31-45 yaş aralığında bulunmuştur. Bu verilerin Türkiye geneli *Campyobacter* pozitifliğinin yaş gruplarından daha farklı bulunduğu sonucuna varıldı.

Ülkemizdeki *Campylobacter* pozitifliklerinde erkeklerde daha çok pozitiflik grlmştir. Bizim alışmamızda da %52,8 oranıyla yapılan çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerde daha fazla pozitiflik grlmştir.

Yurtdışında ve ülkemizde yapılan bu çalışmalarda, çalışmaların yapıldığı o bölgedeki salgın durumları, mevsimsel farklar, hasta sayıları, hasta yaş gruplarının prevalans oranlarını etkilediği bilinmektedir.



**Tablo 16: Hızlı Antijen Testi ile Yapılan Çalışmalarda Kullanılan Metodlar ve Sensivite/Spesifite Değerleri**

Araştırmacılar	ELİSA	Hızlı Antijen Testi	Kültür	PCR*	Hızlı Antijen Sensivite/Spesifite
Kawatsu ve ark. 2008	----	Campy- ICA	Skirrow agar mCCDA agar CAT agar	----	%84.4 / %100
Dey ve ark.,2012	----	Immuno Card STAT! CAMPY	Skirrow Agar	Multiplex PCR	%86 / %100 (AS: Kültür) %90.5/ %100 (AS:PCR)
Granato ve ark., 2010	1. Premier CAMPY 2.ProSpecT Campylobacter EIA	Immuno Card STAT! CAMPY	Campy- CVA medium	Real Time PCR	%98.5/ %98.2
Floch ve ark., 2012 **	Rida Screen	Immuno Card STAT! CAMPY	Kanlı Agar Karmali Agar	(FRET) Real Time PCR	PPV %80.6
Regnath ve Ignatius 2014	Rida Screen	Rida Quick Campylobacter	Blood-free selektif Agar (2)	----	PPA % 96
Gómez- Camarasa ve ark., 2014	----	Rida Quick Campylobacter	CampyBAP medium	Real Time PCR (UÖ)	%87 / %97 (AS:Kültür) %89/ %98 (AS:Kültür+PCR)
Elmacı ve ark. 2016 (bizim çalışmamız)	----	Rida Quick Campylobacter	mCCDA	---	%97,2 / %70

\* Sadece dışkı örneklerine uygulananlar burada belirtildi.

\*\* İmmunokromotografik yöntemle pozitif bulunan örneklerle ELİSA, Kültür, PCR uygulanmış.

AS: Altın Standart

UÖ: Sadece testler arasında uyumsuzluk olan örneklerle çalışılmış

*Campylobacter* gastroenteritlerinin tanısında yıllardan beri geleneksel yöntem olarak kültür yöntemi ve boyalı direkt mikroskopik bakı kullanılmaktadır. Son yıllarda moleküler yöntemler ve hızlı antijen testleri de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler yöntemlerin daha yüksek maliyetli olması ve teknik olarak uygulama güçlükleri ile rutin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında

kullanılamamaktadır. Dışkı hızlı antijen testleri ise daha hızlı ve daha kolay uygulanabilir olması nedenleri ile rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında ilgi çekici ve tercih edilen bir yöntem olabilir. Günümüze kadar yurtdışında bu testlerle yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizde ise bu testlerle ilk çalışmayı biz başlatmış olduk. Çalışmamızda mCCDA besiyerinde kültür ve eş zamanlı olarak Rida Quick hızlı antijen testini çalıştık.

Kawatsu ve arkadaşları 2008 yılında Japonya'daki çalışmasında insan dışkı örneklerinde *C.coli* ve *C.jejuni* tespitinde yeni yöntem olarak immunocromotografik Campy-ICA'nın hızlı ve basit tanısının değerlendirmesini araştırmışlardır. Toplam 222 akut gastroenteritli hastanın dışkı örneği Skirrow, mCCDA ve CAT Agarlara ekimi yapıldı. Sadece negatif çıkan Hippurat hidrolizlerde tür tespitinde PCR kullanıldı. Campy-ICA sonuçlarının kültüre göre sensitivitesi %84,8 spesifitesi % 100 saptandı. Sonuç olarak, Campy-ICA'nın dışkı kültürüne yardımcı olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. *C.jejuni* ve *C.coli*'nin saptanması için Campy-ICA hızlı ve basit klinik mikrobiyoloji laboratuvarında, rutin tarama kullanım için ve acil durumlarda kullanmak için kullanıma uygun olduğu düşünüldü (Kawatsu et al., 2008).

S.K. Dey ve arkadaşları 2008-2010 yılları arasında, *Campylobacter* tanısında immunokromatografik, kültür ve PCR'ı karşılaştırmışlar. Çalışmalarında Japonya'daki pediatri kliniğinde semptomatik hastalar ve gastrointestinal hastalıklı hastalardan transport medium ile taşınan 463 taze dışkı örneği alındı ve bunların hepsine multiplex PCR, Skirrow agara ekim ve İmmunoCard STAT! CAMPY testi çalışıldı. Yapılan değerlendirmelerde 21(%4,5) dışkı örneği pozitif bulundu. Altın standart olarak kültür alındığında, İmmunoCard STAT! CAMPY'nin sensitivitesi %86, spesifitesi %100 saptandı. Altın standart olarak PCR alındığında, İmmunoCard STAT! CAMPY assay sensitivite %90,5 ve spesitivite %100 olarak saptandı. PCR çalışmasının yapılamayacağı koşullarda, hem kültür hem PCR ile karşılaştırıldığında sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle, İmmunoCard STAT'ın hızlı tanıda oldukça güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (Dey et al., 2012).

Granato ve arkadaşları New York'ta yaptıkları çalışmalarında *C.jejuni* ve *C.coli*'nin bağırsak enfeksiyonunun laboratuvar tanısında 485 hastanın alınan dışkı örneklerinde enzim immunoAssay yöntemiyleri, hızlı antijen testi ile kültür yöntemini

karşılaştırdı. Örneklerin toplanması ve laboratuara ulaştırılmasında Cary-Blair medium kullanıldı. Campy-CVA Medium ( cefoperazone, vancomycin, amphotericin B)'da kültür gerçekleştirildi. 485 dışkı örneği (172 si kültür pozitif) iki farklı ELİSA yöntemi olan Premier CAMPY, ProSpecT Campylobacter EIA ve lateral flow immunoassay yöntemi olan immunoCard STAT! CAMPY test ile çalışıldı. Uyumsuz örneklerde doğrulama için real-time PCR kullanıldı. Uyumsuz örneklerin analizinden sonra Premier CAMPY ve ProSpect Campylobacter microplate EIA sensitivitesi %99,3 spesifiteleri %98,3 (PPV %95, NPV %99,7) olarak, İmmunoCard STAT!CAMPY sensitivitesi %98,5 spesifite %98,2 (PPV %92,6 NPV %98,8) olarak saptandı. Kültür sensitivitesi PCR sonuçlarına göre %94,1 bulundu. İmmunoCard Stat testin sensitivitesi kabul edilebilir olduğundan ve kısa sürede sonuç verdiği için küçük ölçekli laboratuvarlarda rutin kullanım uygundur. Tanı için önerilen altın standart metod olan kültürün uzun inkübasyon süresi ve mikroaerofilik koşullar gerektirmesi nedeniyle, bu testlerin alternatif olarak ileride kullanılacakları sonucuna varmışlardır (Granato et al., 2010).

Floch ve arkadaşları 2011 yılında Fransa'daki araştırmasında yetişkin ve çocuklardan alınan 609 dışkı örneğinde *Campylobacter* bulunmasında immunochromotografic testlerde sensitivite değeri yüksek, fakat spesifite değerinin düşük olmasına bağlı pozitif prediktif değerinin değerlendirilmesi sorunu üzerine çalışmışlar. Immunokromatografic test olarak immunoCard STAT! Campy (ICT) kullanılmış. Çalışmada sadece immunoCard STAT! Campy 31 (%5,1)'i pozitif olan dışkı örneklerine kültür, RidaScreen ELİSA ve PCR uygulandı (Karmali Agar, Preston broth ile bir gecede zenginleştirilme sonrası karmali agarda kültür ve 0,65 µM ile filtrasyonu yapılan dışkının Blood Agar kültürü olmak üzere 3 farklı metod kullanılarak kültüre edilmiştir). Kültür pozitifliği Malditof ile doğrulanmıştır. ELİSA ve PCR için örnekler -80'de saklanmış, daha sonra ELİSA olarak Ridascreen, PCR olarak Floresan rezonansı enerji transferi (FRET) real time PCR kullanılmış. Yetişkin ve çocuklardan toplam 609 dışkı örneği alınarak yapılan çalışmada immunoCard STAT! Campy, 31 (%5,1)'i pozitif saptanmış. Bunların sadece 19 (%3,1)'da kültür pozitif bulunmuş; karmali agara göre zenginleştirme yöntemi ve filtrasyon yöntemleri ile yapılan kültürler daha fazla pozitif sonuç vermemiş. Hızlı test pozitif, kültürün negatif olduğu 6 dışkı örneği ELİSA ve PCR ile de pozitif saptanmış. Toplam 31

immunoCard STAT Camp pozitif bulunan olguların sadece 6'sında yanlış pozitiflik saptanmış (pozitif prediktik değeri %80,6 ). Kültür ile ELİSA + real-time PCR kombinasyonu karşılaştırıldığında kültürün sensitivitesi %76 saptanmıştır. İmmunoCard STAT!'in sensitivitesinin eksik olmadığı, fakat spesifitesinin eksikliği sonucuna varılmıştır. PPV nin %80,6 olması, tek başına bir tanı testi olarak yetersiz olduğunu, immunoCard STAT!Campy'nin dışkı örneklerinde *Campylobacter*'in taranması için uygun olduğu, fakat doğrulanması gerektiğini bildirmişlerdir (Floch et al., 2012).

Regnath ve Ignatius 2011 yılında Almanya'da yaptıkları araştırmada 38 *Campylobacter* pozitifliği önceden saptanmış dışkı örneği ve 533 taze dışkı örneği kullanmışlardır. Taze dışkılar, iki ayrı Blood-Free *Campylobacter* selektif Agara (oxid) ekim yapmışlar, 37<sup>0</sup>C ve 42<sup>0</sup>C'de inkubasyon sonrası, kültür pozitifliğini %4,7 bulmuşlar. Ayrıca donmuş ve taze örneklerde Rida Quick İmmunocramatografik yöntem pozitifliği %7,1 ve Rida Screen *Campylobacter* enzim İmmunoAssay pozitifliği %6,4 bulmuşlar. *C.lari* olarak tanımlanmış bir dışkı örneğini Rida Quick *Campylobacter* pozitif saptamıştır. Gold standart kültür ile karşılaştırıldığında Gerçek pozitiflik tahmini bulma yüzdesi (PPA) Rida Quick *Campylobacter* % 96, Rida Screen %98 bulunmuş. Kültür negatif Rida Quick pozitif 14 örnek saptandı. Ancak PCR yapılamadığı için yanlış pozitif olabileceği düşünülmüş. Kültür ile birlikte iki yöntemin de tanıda ilk basamak olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (Regnath ve Ignatius 2014).

Regnaht ve Floch sonuçları ile Rida Quick testimizi kıyaslandığında PPV değerimizin %100 olması tanı koymada oldukça yeterli olduğunu göstermektedir.

Gómez-Camarasa C. ve arkadaşları 2013 yılında hızlı antijen testi RİDA QUICK *Campylobacter*'i değerlendirdi. %50,6'sı yetişkin %49,4'ü 14 yaş altındaki çocuklardan 300 dışkı örneği alındı ve transport besiyeri kullanılmadan en geç 2 saat içinde değerlendirildi. Alınan dışkı örneğinin 30 µg cefoxitin disk (BD BBL®) kullanılarak %10 kanlı CampyBAP medium (Amphotericin B, Cephalothin, Trimethoprim, Vancomycin, Polymyxin B)'da kültürü yapıldı. Uyumsuz kültür ve immunokromatografik test sonuçları kalitatif multiplex real-time PCR ile araştırıldı. Tüm dışkı örneklerinde 37 (%12,3) olguda *Campylobacter* tespit edildi. Bunlardan 31

(%83,78)'i kültürde (Altın standart metod) pozitif bulundu. Kültüre göre Rida Quick Campylobacter'in sensitivitesi %87, spesitifite %97 ve pozitif ve negatif prediktif değeri %77 ve %98; kültür + PCR a karşı sensitivite %89, spesifitesi %99, pozitif ve negatif prediktif değeri %94 ve %98 bulunmuş. Hızlı test sonuçlarındaki yalancı negatifliğin bu testlerin düşük sensitivite potansiyeline bağlanabileceği düşünülmüştür. Kültür negatif, Rida Quick ve PCR pozitif olan altı tutarsız numunenin olması, hızlı test ile bakteriyel canlılığı kaybetmeden kültürdeki yanlış negatifliği azaltmak için ilk tanıda Rida Quick kullanımını destekleyeceğini göstermiştir. PCR yönteminin zahmetli ve pahalı olması, klinikte hızlı testi daha ilgi çekici hale getirmiş ve bu yöntemin dışkı örneklerinde Campylobacter tanısında ilk basamakta kullanılabilir, hızlı, basit ve güvenilir yöntem olarak düşünülmüştür (Gómez-Camarasa et al., 2014).

Myers A.L. ve Jackson M.A., pediatrik hastalarında ImmunoCard STAT ile yalancı pozitif sonuç alındığını bildirmişler. Halk Sağlığı Minnesota Bölümü verilerinde, ICS Campy STAT başlangıçta pozitif çıkan olguların sadece % 55'inde tekrarlayan pozitiflik ve sadece % 14'ünde kültür pozitifliği bildirilmiş. Yalancı pozitiflikte dışkıdaki kanın olası etkisi olduğu düşünülmüştür. Hızlı antijenin pozitif olduğu olguların kültür ile desteklenmesini tavsiye etmişlerdir. Kanlı dışkı örneklerinde test performansının araştırılmasını önermişlerdir. Bu çalışma diğerlerinde bildirilenden farklı olarak hızlı antijen testinde yalancı pozitifliklerin çok yüksek olduğuna dikkati çekmektedir. Diğer çalışmalarda az oranlarda da olsa genellikle yalancı negatiflik sorununa değinilmiştir (Myers and Jackson 2011).

Bizim çalışmamızda Rida Quick testinin, altın standart olarak mCCDA alındığında sensitivitesi 97,27, tanı koyma özgüllüğü %70 bulundu. Gerçek pozitif bulma yüzdesi %95,96, gerçek negatif bulma yüzdesi %77,78 bulundu. Rida Quick testi kültür öncesi tarama testi olarak kullanılması düşünüldüğünde sensitivitesinin yeterli yükseklikte olduğu söylenebilir. Ancak pozitif saptanan örneklerin kültürle doğrulanması gerekli olacaktır.

Rida Quick ve mCCDA yöntemlerinin ikisinde kolerasyon değerleri  $1 \geq r \geq 0,800$  korelasyon aralığında bulunduğundan, iki test için de Campylobacter saptama oranı çok yüksektir. Fakat mCCDA'in az bir oran ile Rida Quick testine göre daha iyi

olduğu bulundu. Sonuç olarak *Campylobacter* gastroenteritlerinde mCCDA testi yerine Rida Quick testini n tanı testi olarak kullanılabilereği söylenbilir.

Rida Quick testinin kültür ve PCR gibi diğer yöntemlere kıyasla hızlı ve kolay uygulanabilir olması, acil müdahale edilmesi gereken, ayrıca poliklinik ve yatan hastaların tanısında da *Campylobacter*'in saptanmasında uygun olacağı düşünüldü. Fakat pozitif bulunan örneklerde yalancı pozitifliği önlemek ve antibiyogram yapabilmek için kültür gibi destekleyici testlerin yapılması şartıyla ilk etapta kullanılabilerecek tarama testi olarak kabul edilebilir.

Rida Quick Pozitif test sonuçları her zaman ve mutlaka klinik bulgular ve semptomlarla birlikte yorumlanmalıdır. Bu şekilde yalancı pozitif sonuçlar n görülebilir. Ayrıca şüphe olması durumunda yeni bir dışkı rneği ile testin tekrarı yapılmalıdır.

Rida Quick negatif test sonuçları her zaman *Campylobacter* enfeksiyonunu dışlamaz. nk bakterinin aralıklı atılımına bağlı olarak veya bakterinin dışkıda saptama limitlerinin altındaki konsantrasyonlarda bulunması halinde test yalancı negatif sonuç verebilir. Eğer klinik öyküde *Campylobacter* enfeksiyonuna dair bir şüphe varsa yeni bir dışkı örneğiyle test tekrar edilmelidir.

Çalışmamız sırasında, Rida Quick testi çalışılırken dışkı rneği belirtilenden fazla miktarda alındığında testin sonuçlanmadığını gözlemledik. Bu durumda, dışkı süspansiyonu scribe damlatılmadan önce yeniden hazırlandı ve santrifüjlendi. Test tekrarlandı ve güvenilir sonuç alınmış oldu.

Rida Quick testinde *C.jejuni* ve *C.coli* suşlarının ikisi de saptanabilmektedir. *C.jejuni* ve *C.coli* ayırımı yapılması her zaman gerekli değildir. nk bu iki *Campylobacter* türü birbirinden ayırt edilmeyen klinik bulgulara sebep olur. Ayrıca *C.jejuni*'nin bazı suşları hippurat hidrolizi negatiftir (Granato et al., 2010). Bu nedenlerle hızlı antijen testlerinde *C.jejuni* ve *C.coli* den birinin varlığında bile pozitif sonuç vermesinin, hastanın tanı ve tedavisinde bir değişiklik yapmayacağı düşünülebilir. Aynı zamanda bu vakalar kültür ile doğrulandığında klinik araştırmalar için tür ayırımı yapma imknı vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde ve bölgemizde Termofilik *Campylobacter* suşları önemli bir ishal etkenidir ve görülme insidansı yüksektir.

Hastalardaki patojen etkenin bulunmasına yönelik klinik laboratuvarlarda altın standart yöntem olan kültür yöntemi öncesinde tarama testi olarak kullanılabilir, uygulaması daha kolay ve kısa sürede sonuç veren Rida Quick *Campylobacter* testinin 250 hastaya ait ishalleri dışkı örneğinde değerlendirilmesi araştırmamızda aşağıdaki sonuçlara varıldı.

- 1.Çalışmaya alınan ishalleri dışkı örneklerinin %14,4'ünde *Campylobacter* spp etken bakteri olarak sorumlu bulundu.
2. Çalışmamızda bulduğumuz %14,4 oranı ülkemiz ve dünya ortalama prevalans değerlerine göre yüksek bir orandır.
- 3.*Campylobacter* pozitifliği en çok erkek cinsiyette ve 11-20 yaş arasında saptandı.
- 4.Çalışmada kültür yöntemiyle 30 (%12) hastada *Campylobacter* pozitifliği, Rida Quick *Campylobacter* hızlı antijen testi ile 27 (%10,8), her iki test birlikte kullanıldığında 36 (%14,4) *Campylobacter* pozitifliği saptanmıştır.
5. Rida Quick tanı koymadaki sensitivitesi 97,27, tanı koyma özgüllüğü %70 bulundu. Rida Quick testlerinin *Campylobacter* saptama oranı oldukça yüksektir. Rida Quick testinin kolerasyon testinin de uygun bulunması nedeniyle ilk basamakta tarama testi olarak mCCDA yerine kullanılabilirliği düşünüldü.
- 6.Konvansiyonel kültür metodlarının kalifiye iş gücü gerektirmesi, maliyet yüksekliği, sonuçlanma süresinin uzunluğu, bakterinin kısa sürede canlılığını kaybetmesi gibi sebeplerle tanının gecikmesi veya atlanması gibi dezavantajlarının olması, *Campylobacter* enfeksiyonları tanısında klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında hızlı tanısal testlerin de rutin olarak kullanılmasının yeni alternatif tanısal metodlar olabileceği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, dışkı antijen testlerinin kültür öncesi tarama testi olarak uygulanması ile tanı süresinin kısılacığı öngörülebilir. Bununla ilgili olarak klinik laboratuvarlar kültür ve hızlı tanı testlerini birlikte kullanarak kendi ortamlarında ön çalışma yaparak bu şekilde algoritmanın kullanılabilirliğini test edebilirler. Eğer uygunsa daha sonraki dönemlerde öncelikle hızlı tanı testini kullanılarak, sadece pozitif çıkan örnekler için kültür uygulama ve böylece antibiyogram yapma imkanı elde edilebilir.





## ÖZET

*Campylobacter* spp tüm dünyada ve ülkemizde bakteriyel gastroenteritlerin en sık görülen etkenlerindedir. Ülkemizde çoğu laboravutarda rutin olarak *Campylobacter* kültürünün yapılmaması nedeniyle olgu bildirimlerinin gerçekte olduğundan daha düşük olduğu bilinmektedir. *Campylobacter* enteritlerinde kültür ve antibiyogram işlemlerinin sonuçlanması yaklaşık 4 ile 7 günü bulmaktadır. Bu süre içinde hastanın tanısı gecikebilmektedir. Bu sıkıntıları gidermek amacıyla son yıllarda geliştirilen dışkı hızlı antijen testleri oldukça ilgi çekici hale gelmeye başlamıştır. Ülkemizde bu testler ile yapılmış çalışma bildirilmemiştir. Biz, çalışmamızda ülkemiz verilerine de katkıda bulunmak için, İzmir ili ve çevresinde bulunan insan gastroenterit *Campylobacter* olguları tanısının kültür ve dışkı hızlı antijen testleriyle konularak, etkenin prevalansının belirlenmesi ve iki yöntemin tanı koymadaki duyarlılık ve özgüllüklerini saptamayı amaçladık.

Çalışmamızda Temmuz-Eylül 2015 tarihleri arasında, Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bornova Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde sulu ve/veya kanlı dışkılama tarif eden olgulardan toplam 250 dışkı örneği alındı. Kültür ekimi ile eş zamanlı olarak *Campylobacter* hızlı antijen testi RİDA QUICK *Campylobacter* prosedürüne uygun olarak çalışıldı ve sonuçları kalitatif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 250 hastanın 27 (%10,8)'sinde RİDA QUICK *Campylobacter* ile pozitiflik, 30 (%12)'unda kültür ile pozitiflik saptandı. Dışkı antijen testi ve/ veya kültür pozitifliği olan hasta sayısı 36 (%14,4) bulundu; bu olgular *Campylobacter* pozitif olarak yorumlandı. Yaş gruplarına göre *Campylobacter* pozitifliği en fazla 11-20 yaş grubunda %27,7; daha sonra 31-45 yaş grubunda %20 olarak saptandı. RİDA QUICK *Campylobacter* testinin sensitivitesi %97,27; özgüllüğü %70 bulundu.

RİDA QUICK *Campylobacter* testinin korelasyon değerlerinin uygun bulunması nedeniyle mCCDA yerine kullanılabileceği saptandı. Sadece pozitif çıkan örneklerle kültür uygulanarak ayrıca antibiyogram yapma şansı da elde edilebilir. Klinik

laboratuvarlar bu şekilde bir tanısal algoritmayı kendi ortamlarında test ederek kullanılışlılığına kendileri karar verebilirler.

**Anahtar Sözcükler;** Campylobacter, Hızlı Antijen Testi, İmmunokromatografik Test, Kültür, Prevalans.



## ABSTRACT

Campylobacter spp is among the most common factors of bacterial gastroenteritis in our country and all over the world. In most laboratories in our country, incident notices are known to be lower than it is in real life due to the lack of the of routine Campylobacter culture. The completion of culture and antibiogram operations in Campylobacter enteritis may last up to 4 or 7 days. In this interval, the diagnosis for the patient may retard. Recently developed stool rapid antigen tests to overcome these problems have been of high interest. No study is notified to have been performed with these tests in our country. In our study, by putting together the diagnosis of human gastroenteritis Campylobacter incidents with culture and stool rapid antigen tests in and around Izmir.to contribute to the literature in our country as well, we tried to determine the prevalence of the factor and the sensitivity and specificity of the two methods in diagnosing.

In our study between July and September 2015, 250 stool samples from incidents defined as watery and/or bloody stool were taken from Sifa University, Faculty of Medicine, Bornova Application and Research Centre and İzmir Dr Behçet Uz Paediatrics and Surgery Education and Research Hospital. Synchronously with culture planting, Campylobacter rapid antigen test was carried out in compliance with RIDA QUICK Campylobacter procedure and results were qualitatively evaluated.

27 patients studied out of 250 (10, 8%) were reported as positive in RIDA QUICK Campylobacter, 30 of them (12%) positive in culture. The number of the patients with positive stool antigen test and/or culture was found 36 (14,4%). These incidents were regarded as Campylobacter positive. According to age groups, Campylobacter positivity was stated as 27,7% in 11-20 age group uttermost, and 20% in 31-45 age group thereafter. The sensitivity of RIDA QUICK Campylobacter tests was found 97,27% , specificity was found 70%.

RIDA QUICK Campylobacter test was deemed to substitute mCCDA due to its suitable correlation values. Besides, the opportunity to conduct antibiogram might be obtained by applying culture to positive samples only. By testing such diagnostic

algorithm in their respective environments, clinic laboratories, might settle on its eligibility.

**Keywords;** Campylobacter, Culture, Immunochromatographic Test, Prevalence, Rapid Antigen Test.



## KAYNAKLAR

Abu Elamreen FH, Abed AA, Sharif FA. Detection and identification of bacterial enteropathogens by polymerase chain reaction and conventional techniques in childhood acute gastroenteritis in Gaza, Palestine. *Int Soc Infect Dis*, 2007; 11: 501-507.

Acke E, Carroll C, O'Leary A, McGill K, Kelly L, Lawlor A et al., Genotypic characterisation and cluster analysis of *Campylobacter jejuni* isolates from domestic pets, human clinical cases and retail food. *Acke et al. Irish Veterinary Journal* 2011; 64(6): 1-4.

Albert MJ, Teef W, Leach A, Aschet V, Pennerg JL. Comparison of a blood-free medium and a filtration technique for the isolation of *Campylobacter* spp from diarrhoeal stools of hospitalised patients in central Australia. *J. Med. Microbiol.* 1992; 37: 176-179.

Ali AM, Qureshi AH, Rafi S, Roshan E, Khan I, Malik AM et al. Frequency of *Campylobacter* *Jejuni* in Diarrhoea/Dysentery in Children in Rawalpindi and Islamabad. *J Pak Med Assoc* 2003;53(11): 517-520.

Allos BM. *Campylobacter jejuni* Infections: Update on Emerging Issues and Trends. *Food Safety* 2001; 32: 1201-1206.

Avcı HS. Diyareli Hastalarda *Campylobacter* Spp Ve Enterohemorajik *Escherichia Coli* Sıklığının Araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, (Prof. Dr. Zeynep Gülay), 2010.

Aydemir Ş, Göksel SU, Çilli F, Tünger A, Özinel MA. Gastroenterit Etkeni Bakterilerin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. İçinde: *Klinik XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*. Kongre Kitabı İstanbul, 2003: s.294.

Aydın F. *Campylobacter* ve *Helicobacter*. İçinde: *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Cengiz T, Eds. Ankara: Güneş Kitapevi, 2004: s 500-505.

Blaser MJ, Wells JG, Feldman RA, Pollard RA, Allen JR. Campylobacter enteritis in the United States. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1983; 98: 360-365.

Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Vibrio'lar, Campylobacter'ler, Helikobacter ve İlişkili Bakteriler. İçinde: *Jawetz, Melnick ve Adelbelg Tıbbi Mikrobiyoloji*. Yemen OŞ, Editör. 24th Ed., Nobel Tıp Kitapevleri, Nobel maatbacılık, Hadımköy-Istanbul, 2010: s. 270-279.

Cabrita J, Pires I, Vlaes L, Coignau H, Levy J, Goossens H et al. Campylobacter Enteritis in Portugal: Epidemiological Features and Biological Markers. *Eur J Epidemiol*, 1992; 8(1): 22-26.

Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human Campylobacteriosis in Developing Countries. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8(3): 237-243.

Dey SK, Nishimura S, Okitsu S, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Comparison of immunochromatography, PCR and culture methods for the detection of *Campylobacter* bacteria. *Journal of Microbiological Methods* 2012; 91: 566-568.

Engberg J. Contributions to the epidemiology of Campylobacter infections. *Dan Med Bull* 2006; 53: 361-389.

Feierl G, Pschaid A, Sixl B, Marth E. Increase of ciprofloxacin resistance in Campylobacter species in Styria, Austria. *Zentralbl Bakteriologie* 1994; 281: 471-474.

Fitzgerald C, Nachamkin I. Campylobacter and Arcobacter. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D, Eds. 10th Ed., Washington: ASM Press, 2011: p. 885-899.

Floch P, Goret J, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. Evaluation of the positive predictive value of a rapid Immunochromatographic test to detect Campylobacter in stools. *Gut Pathogens* 2012; 4: 17.

Franco DA, Williams CE. Campylobacter jejuni. In: Hui YH, Pierson MD, Gorham JR (Eds). *Foodborne Disease Handbook*, Volume 1: Bacterial Pathogens. 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc. New York. 2001, p. 83-99.

Fred G. Abril M, Billon D, Tigne Y, et al. Diarrhoea-causing agents in children aged less than five in Tunja, Colombia Rev. *Salud pública* 2006; 8.

Gómez-Camarasa C, Gutiérrez-Fernández J, Rodríguez-Granger JM, Sampedro-Martínez A, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM. Evaluation of the rapid RIDAQUICK Campylobacter® test in a general hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2014; 78: 101–104.

Granato PA, Chen L, Holiday I, Rawling RA, Novak-Weekley SM, Quinlan T, Musser KA. Comparison of Premier CAMPY Enzyme Immunoassay (EIA), ProSpecT Campylobacter EIA, and ImmunoCard STAT! CAMPY Tests with Culture for Laboratory Diagnosis of Campylobacter Enteric Infections. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4022-4027.

Hamidian M, Sanaei M, Azimi-Rad M, Tajbakhsh M, Dabiri H, Zali MR. fla-typing, RAPD analysis, isolation rate and antimicrobial resistance profile of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli of human origin collected from hospitals in Tehran, Iran. *Ann Microbiol* 2011; 61: 315–321.

Haq JA, Rahman KM. Campylobacter jejuni as a cause of acute diarrhoea in children: a study at an urban hospital in Bangladesh. *J Trop Med Hyg* 1991; 94(1): 50-54.

Hascelik G, Akyon Y, Diker S, Berkman E. Campylobacter enteritis among Turkish children. *J Islamic Acad Sci* 1989; 2(3): 201-203.

Kanan B, Akşit F. Akut Gastro-Enteritli Olgularda Campylobacter Sıklığının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17(1): 11-14.

Kawatsu K, Kumeda Y, Taguchi M, Yamazaki-Matsune W, Kanki M, Inoue K. Development and Evaluation of Immunochromatographic Assay for Simple and Rapid Detection of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli in Human Stool Specimens. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1226-1231.

Kayman T, Abay S, Hızlısoy H. Campylobacter Türlerinin Fenotipik Yöntemler ve Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(2): 230-239.

Kizirgil A, Karakoç S. Çocukluk Yaş Grubu Akut Gastroenteritlerinde Etiyolojik Ajanların Belirlenmesi. *Nobel Med* 2012; 8(3): 60-65.

Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, Wells JG, Qin X, Clausen CR et al. Diarrhea Etiology in a Children's Hospital Emergency Department: A Prospective Cohort Study. *Etiology of Childhood Diarrhea CID* 2006; 43: 807-813.

Koulla-Shiro S, Loe C, Ekoe T. Prevalence of Campylobacter enteritis in children from Yaounde (Cameroon). *Cent Afr J Med*. 1995; 41(3): 91-94.

Lai-King, Sherburne R, Taylor DE, Stiles ME. Morphological Forms and Viability of Campylobacter Species Studied by Electron Microscopy. *Journal Of Bacteriology* 1985; 164(1): 338-343.

Lengerh A, Moges F, Unakal C, Anagaw B. Prevalence, associated risk factors and antimicrobial susceptibility pattern of Campylobacter species among under five diarrheic children at Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Pediatrics* 2013; 13: 82.

López L, Castillo FJ, Clavel A, Rubio MC. Use of a Selective Medium and a Membrane Filter Method for Isolation of Campylobacter Species from Spanish Paediatric Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 489-492.

Mangia AH, Duarte AN, Duarte R, Silva LA, Bravo VL, Leal MC. Aetiology of acute diarrhoea in hospitalized children in Rio de Janeiro City, Brazil. *J Trop Pediatr*, 1993; 39(6): 365-367.

Myers AL, Jackson MA. False-positive Results of Campylobacter Rapid Antigen Testing. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; 30(6): 542.

Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ. Taxonomy of the Family *Campylobacteraceae*. In: *Campylobacter*. Debruyne L, Gevers D, Vandamme P, Eds., 3rd Ed., ASM Press, Washington, DC, 2008: p. 3-25.

Niederer L, Kuhnert P, Egger R, Büttner S, Hachler H, Korczak BM. Genotypes and antibiotic resistances of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolates from domestic and travel-associated human cases. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(1): 288-291.



Olesen B, Neimann J, Böttiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C. Etiology of Diarrhea in Young Children in Denmark: a CaseControl Study. *J Clin Microbiol*, 2005; 8: 3636–3641.

On SLW. Taxonomy of Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter, and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns. *Journal of Applied Microbiology* 2001; 90: 1-15.

Öngen B, Nazik H, Kaya I. Rutin dışkı kültürlerinde üretilen Campylobacter türleri ve antibiyotik duyarlılıkları: 5 yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2007; 21(1): 37-41.

Özen N, Kaleli İ, Şengül M, Akşit F. Akut Gastroenteritli Olgularda Campylobacter Sıklığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bült*, 1999; 3: 89-98.

Özkan A. Çocukluk Çağı Akut Gastroenterit Olgularında Etiyolojik Ajanların Belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana, (Prof. Dr. Necmi Aksaray), 2005.

Penner. The Genus Campylobacter: a Decade of Progress. *Clinical Microbiology Reviews* 1988;1(2): 157-172.

Polat E. Akut İshallerde Campylobacter Jejuni Ve Diğer Etiyolojik Ajanların Hızlı Tanısında Moleküler Yöntemlerin Değeri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana, (Prof. Dr. Fatih Köksal), 2008.

Regnath T, Ignatius R. Accurate Detection Of Campylobacter Spp Antigens By Immunochromatography And Enzyme Immunoassay In Routine Microbiological Laboratory. *Eu. J. Microbiol* 4, 2014; 3: 156–158.

Sáenz Y, Zarazaga M, Lantero M, Gastanares MJ, Baquero F, Torres C. Antibiotic resistance in Campylobacter strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(2): 267-271.

Scarlata F, Titone L, Vecchi VL, Arena R, Bruno A, Merlino F. Campylobacter enteritis in Western Sicily. *Infez Med*, 2004; 12 (4): 239-244.

Smith T. The etiological relation of Spirilla (vibrio fetus) to bovine abortion. *J Exp Med*, 1919; 30: 313–323.

Taş E, Ardiç N. Akut gastroenteritli olgularda termofilik Campylobacter, Escherichia coli O157:H7 ve rotavirus sıklığı. *Klinik Dergisi* 2004; 17(3): 186-190.

Taylor DN, Kiehlbauch JA, Tee W, Pitarangsi C, Echeverria P. Isolation of Group 2 aerotolerant Campylobacter species from Thai children with diarrhea. *J Infect Dis* 1991; 163: 1062-1067.

UK Standards for Microbiology Investigations. Identification of Campylobacter species. Bacteriology – Identification, ID 23, Issue no: 3, Issue date: 17.06.15. <http://www.hpa.org.uk/SMI> (erişim tarihi: 15.05.2016).

Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS). Campylobacter jejuni/coli Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik Tanısı. Bakteriyoloji-Mikrobiyolojik Tanımlama, Standart No: B-MT-10, Sürüm No 1.1, Onay tarihi 01.01.2015. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr> (son erişim tarihi: 15.05.2016).

Uysal G, Doğru Ü, Aysev D, Karabiber N. Campylobacter jejuni Gastroenteritis in Turkish Children. *Infection* 1997; 25(23): 29-32.

Vandepitte J, Verhaegen J, Engbaek K, Rohner P, Piot P, Heuck CC. *Basic Laboratory Procedures in Clinical Bacteriology*. 2nd Ed., WHO, Geneva, Switzerland, 2003.

Wardak S, Duda U, Szych J. Epidemiological analysis of campylobacteriosis reported by Sanitary Epidemiological Station in Bielsko-Biala, Silesia, in Poland. *Przegl Epidemiol*, 2007; 61 (2): 417-424.

Wilson DJ, Gabrie E, Leatherbarrow AJH, Cheesbrough J, Gee S, Bolton E. Tracing the Source of Campylobacteriosis. *PLoS Genetics* 2008; 4(9): 1-9.

Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaoğlu AÖ. Akut Gastroenteritli Olguların Dışkı Örneklerinde Bazı Bakteri ve Virüslerin Araştırılması. *ANKEM Derg* 2009; 23(2): 59-65.

Yılmaz AT, Tuğrul HM. Edirne’de ishal etkenleri arasında Campylobacter türlerinin yerinin ve antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19(1): 53-59.



## EKLER

### EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Campylobacter bakterisi ile ilişkili ishal vakaları ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “İnsan gaita örneklerinde yeni bir Campylobacter hızlı antijen testinin değerlendirilmesi” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz lütfen formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni; sulu ve/veya kanlı dışkı çıkarma şikayeti ile hastanemize başvuran insanların gaita örneklerinden Campylobacter mikroorganizmasının kültür tekniği ve hızlı antijen kiti ile saptanması, bunların sonuçlarının sürelerinin ve duyarlılıklarının karşılaştırılmasıdır Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Kurumlarının gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz hekiminiz tarafından muayene edileceksiniz ve muayene bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. İziniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için dışkı örneğinizden almamız gerekmektedir. Alınan dışkı örneğinizden dışkı(gaita) kültürü, hızlı antijen testi ve direk mikroskopik bakı yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan

## **EK 1. (Devam)**

tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

### Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Tuba ELMACI tarafından şıfa Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütölmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Tuba ELMACI yı şıfa Üniversitesi Tıp Bornova Uygulama ve Araştırma Hastanesin adresinden veya 05357068315 no 'lu telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun

### **EK 1. (Devam)**

tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün Adı-soyadı, Adresi ,Telefon no, İmzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için: Veli veya vasiinin Adı-soyadı, Adresi ,Telefon no, İmzası

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

#### HASTAYA AİT BİLGİLER

Yaş:

Cinsiyet:

İkamet mahalli:

Klinik semptomlar:

Tavuk ve ürünlerini yeme öyküsü:

İshal süresi:

Gaitanın makroskobik görünümü (kanlı, sulu vb):

Antibiyotik kullanıp kullanmadığı ve kullandıysa süresi:

Diğer şikayetleri:

## EK 2. Etik Kurul Onay Formu



### ŞİFA ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN ETİK KURUL BAŞVURU KARAR FORMU

1. Araştırmanın Tam Adı / Referans No: 206 – 56

05.09.2014

İnsan Gaita Örneklerinde Yeni Bir Campylobacter hızlı antijen testinin değerlendirilmesi

#### 2. Sorumlu Araştırmacı

Adı Soyadı	Unvanı ve Uzmanlık Alanı	Çalıştığı Kurum	Telefon ve Mail Adresi
Arzu DURAN	Yrd. Doç. Dr. / Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi	2323080000 arzduran74@gmail.com
Sağlık Bakanlığına başvurulmasına gerek var mı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input checked="" type="checkbox"/>

#### 3. Şifa Üniversitesi Etik Kurul Başvurusu Kararı

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 03.09.2014 tarih ve 56 nolu toplantısına sunulan araştırma dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup bilimsel ve etik ilkelere uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

#### 4. Şifa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üye Listesi

Prof. Dr. Hüseyin VURAL (Etik Kurul Başkanı)	Yrd. Doç. Dr. Nazım İNTEPE (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)
Prof. Dr. E. Alp ALAYUNT Üye	Prof. Dr. Yavuz AKBAŞ Üye
Prof. Dr. Hakan MOLLAOĞLU Üye	Prof. Dr. Serkan GÜÇLÜ Üye
Prof. Dr. Fehmi ÖZGÜNER Üye	Doç. Dr. Mustafa GÖREGEN Üye
Yrd. Doç. Dr. Ömer DEMİR Üye	Yrd. Doç. Dr. İbrahim Eren AKÇİÇEK Üye
Yrd. Doç. Dr. Murat YALÇIN Üye	Avukat İsmail SARI Üye
Alaattin ŞAHİN Üye	Mehmet ÇELİK Üye

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Tuba Elmacı  
**Doğum Tarihi** : 10.07.1989  
**Yeri** : Bornova / İZMİR  
**Telefon** : 05357068315  
**E.posta** : tubaelmaci@hotmail.com  
**Mezun Olduğu Üniversite** : Giresun Üniversitesi  
**Dernek Üyeliği** : Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti  
**Yabancı Dil** : İngilizce