

Gastroenteritli Olgularda Verotoksijenik *Escherichia coli* O157:H7 İnsidansının Araştırılması*

Investigation of Verotoxigenic *Escherichia coli* O157:H7 Incidence in Gastroenteritis Patients

Haluk ERDOĞAN¹, Belkis LEVENT², Aşkın ERDOĞAN³, Revasiye GÜLEŞEN², Hande ARSLAN¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

² Refik Saydam Hıfızisshha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarı, Ankara.

² Refik Saydam National Public Health Agency, Department of Communicable Diseases Research, National Enteric Pathogens Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara.

³ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından DA06/35 proje numarası ile desteklenmiş ve 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya)'nda sözlü olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 29.10.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 23.05.2011

ÖZET

Hemolitik üremik sendroma neden olabilen verotoksijenik *Escherichia coli* (VTEC) suşları arasında en sık sorumlu tutulan serotip, *E.coli* O157:H7'dir. Yurt dışında Türkiye kaynaklı VTEC'lerin neden olduğu sporadik olgular ve küçük salgınlar bildirilmekle birlikte, ülkemizdeki laboratuvarların çoğunda VTEC rutin olarak araştırılmamaktadır ve bu konu ile ilgili çalışmalar da sınırlıdır. Bu çalışmada, Eylül 2005- Eylül 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezine akut gastroenterit şikayetleriyle başvuran olgularda VTEC O157:H7 insidansının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya alınan 1815 olguya (%50.5'i erkek; %49.3'ü ≤ 5 yaş; %10.2'si turist) ait dışkı örnekleri direkt mikroskopik olarak incelenmiş ve kültür için hektoen enterik agar, EMB agar, Skirrow agar ve sefiksim tellüritli sorbitol MacConkey agar (CT-SMC) besiyerlerine ekilmiştir. CT-SMC agardaki sorbitolü kullanmayan kolonilerden konvansiyonel yöntemlerle *E.coli* ile uyumlu bulunanlar, *E.coli* polivalan ve O157 ve H7 monovalan antiserumları ile test edilmiş, pozitif olarak tanımlanan suşlarda verotoksin üretimi Vero hücre kültürlerinde araştırılmıştır. Verotoksin pozitif suşların toksin tipi VTEC RPLA toksin saptama kiti (Oxoid, İngiltere) ile belirlenmiştir. Çalışmamızda dışkı örneklerinin %41.3'ünde direkt mikroskopik incelemede lökosit görülmüş; örneklerin %27 (173/639)'sinde amip antijeni, %6 (24/396)'sında rotavirüs antijeni, %1.2 (22/1815)'sinde *Salmonella* spp., %0.6 (11/1815)'sinde *Shigella* spp., %0.2

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Haluk Erdoğan, Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Saray Mahallesi, Kızlarpınarı Caddesi No: 1, Alanya 07400 Antalya, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 242 511 2511 (Pbx), **E-posta (E-mail):** erdoganhaluk@hotmail.com

(4/1815)'sinde *Giardia* trofozoitleri ve %0.06 (1/1815)'sında *Campylobacter jejuni* pozitifliği saptanmıştır. CT-SMC agarda sorbitolü fermente etmeyen 14 (%0.8) *E.coli* suşu izole edilmiş; bu suşların iki tanesi monovalan serumlarla *E.coli* O157:H7 olarak tanımlanmış ve hücre kültürlerinde verotoksin pozitif olarak saptanmıştır. Verotoksin tipinin değerlendirilmesi sonunda da, bir suşun verotoksin 2, diğerinin ise hem verotoksin 1 hem de verotoksin 2 ürettiği belirlenmiştir. VTEC O157:H7 saptanan iki olgunun da turist olduğu (biri 7 diğeri 35 yaşında) ve kanlı dışkılama şikayeti ile acil servise başvurdıkları belirlenmiştir. Bu olguların kaldığı otellerde kaynak araştırmasına yönelik inceleme yapılamamıştır. Sonuç olarak, merkezimizde üç yıllık bir dönemde ishali olgularda saptanan VTEC O157:H7 insidansının düşük olduğu (2/1815; %0.1) ve bu nedenle dışkı kültürlerinde rutin olarak araştırılmasının maliyet-etkin olmayacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmesi, hemolitik üremik sendrom ve hemorajik kolit gibi komplikasyonlara yol açması ve epidemiyolojik önemi nedeniyle, en azından kanlı dışkılama şikayeti ile başvuran hastalarda *E.coli* O157:H7'nin araştırmasının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Gastroenterit; *Escherichia coli* O157:H7; verotoksijenik *E.coli*; tanı.

ABSTRACT

Escherichia coli O157:H7 is the most common serotype among verotoxigenic *E.coli* (VTEC) strains that cause haemolytic uremic syndrome. Although sporadic VTEC cases originating from Turkey and small outbreaks have been reported from our country, VTEC has not been routinely investigated in most of the diagnostic microbiology laboratories in Turkey and studies related to this topic are limited. In this study, the incidence of *E.coli* O157:H7 in patients who were admitted to Alanya Research and Application Hospital of Baskent University with the complaints of acute gastroenteritis between September 2005 and September 2008, was investigated. Stool samples collected from 1815 diarrheal patients (of them 50.5% were male; 49.3% were ≤ 5 years old; 10.2% were tourists) were evaluated initially by direct microscopy and then inoculated to hecotoen enteric agar, EMB agar, Skirrow agar and cefixime tellurite sorbitol MacConkey (CT-SMC) agar media for cultivation. The sorbitol-negative colonies which were compatible with *E.coli* according to the conventional methods were tested with *E.coli* polyvalent and O157 and H7 monovalent antisera and agglutination positive strains were also investigated for verotoxin production in Vero cell cultures. VTEC RPLA toxin detection kit (Oxoid, UK) was used for further identification of toxin type of verotoxin positive strains. Fecal leukocytes were detected in 41.3% of the samples in direct microscopy, while 27% (173/639) of the samples were also found positive for amoeba antigen, 6% (24/396) for rotavirus antigen, 1.2% (22/1815) for *Salmonella* spp., 0.6% (11/1815) for *Shigella* spp., 0.2% (4/1815) for *Giardia* trophozoites and 0.06% (1/1815) for *Campylobacter jejuni*. The isolation rate of sorbitol-negative *E.coli* strains was %0.8 (14/1815), and two of them were identified as *E.coli* O157:H7 by monovalent antisera, and both of them were determined as verotoxin-producers in cell culture. Verotoxin types of those isolates were found as verotoxin 1 in one strain and verotoxin 1 + verotoxin 2 in the other. The two patients infected with verotoxigenic *E.coli* O157:H7 were both tourists (one was 7 and the other was 35 years old) and admitted to the emergency room of hospital with complaints of bloody diarrhea. No further investigation directed towards the origin of the pathogen could be performed in the hotels of these patients. These data indicated that VTEC O157:H7 incidence was low (2/1815; 0.1%) in our area during the study period. Thus, routine testing of stool samples for *E.coli* O157:H7 does not seem to be cost-effective. However, *E.coli* O157:H7 should necessarily be investigated at least in bloody diarrhea cases since this pathogen has serious morbidity, mortality and complications like haemolytic uremic syndrome, hemorrhagic colitis and also due to its epidemiological significance.

Key words: Gastroenteritis; *Escherichia coli* O157:H7; verotoxigenic *E.coli*; diagnosis.

GİRİŞ

Bazı *Escherichia coli* alt tipleri, potent sitotoksinler salgılayarak insanlarda hemorajik kolit ile seyreden bir tabloya neden olmaktadır. Bu grup bakteriler enterohemorajik *E.coli* (EHEC), verotoksijenik *E.coli* (VTEC) veya Shiga toksin üreten *E.coli* (STEC) olarak da adlandırılmaktadır¹. VTEC besin kaynaklı bir patojendir. Ana rezervuarı sığırlar ve diğer geviş getiren hayvanlar olup, sağlıklı sığırların yaklaşık %10'u VTEC taşımaktadır. Hayvan dışkıları ile kontamine olmuş gıdalar ve su aracılığıyla insanlara bulaşmakta, salgınlara neden olabilmektedir. Kontamine etler ve pastörize edilmemiş süt/süt ürünleri suçlanan başlıca gıdalardır. En ciddi komplikasyonu hemolitik üremik sendrom (HUS) olup, akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterizedir. Olguların %5-10'unda, özellikle de çocuk ve yaşlılarda hastalığın geçirilmesinden 5-13 gün sonra HUS gelişmektedir. HUS olgularının ortalama %2-7'si ölmekte ve önemli bir kısmında da kalıcı böbrek hasarı gelişmektedir^{1,2}. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ishal sonrası gelişen HUS'un yaklaşık %70'inden VTEC sorumludur ve bunların yaklaşık %80'ine *E.coli* O157:H7 neden olmaktadır³. Sorbitolü fermente etmemesi veya çok yavaş fermente etmesi *E.coli* O157:H7'nin en önemli ayırt edici özelliğidir. Amerika Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Diseases Control and Prevention; CDC), rutin dışkı kültürlerinde veya en azından kanlı dışkılarda *E.coli* O157:H7'nin araştırılmasını önermektedir⁴. Avrupa ülkelerinin önemli bir kısmında da *E.coli* O157:H7 surveyansı yapılmaktadır⁵.

Ülkemizde sığırların verotoksijenik *E.coli* O157:H7 için anlamlı rezervuar olduğunu gösteren çalışmalar vardır^{6,7}. Yurt dışında Türkiye kaynaklı VTEC'lerin neden olduğu sporadik olgular ve küçük salgınlar bildirilmiştir^{8,9}. Bununla birlikte ülkemizdeki laboratuvarların büyük bir kısmında VTEC çalışılmamakta olup, bu konu ile ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur¹⁰⁻¹⁵. Bu çalışmada gastroenteritli olgularda VTEC insidansı araştırılmış ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirilen bu çalışmaya, Eylül 2005-Eylül 2008 tarihleri arasında ishal şikayeti ile başvuran 1815 hastanın (%50.5'i erkek; %49.3'ü ≤ 5 yaş; %10.2'si turist) dışkı örnekleri dahil edildi. Örneklerde, etiyolojik etkenlerin (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, amip antijeni, rotavirus antijeni, *Giardia*) araştırılması için yapılan rutin tetkiklerin yanı sıra verotoksijenik *E.coli* O157:H7 varlığı da araştırıldı. Çalışma kapsamında olmadığından, VTEC O157:H7 dışındaki etkenlerin saptanmasında kullanılan yöntemlerden bahsedilmedi; ancak etken dağılımının vurgulanması açısından bulgular kısmında sadece pozitiflik oranları verildi.

Dışkı örnekleri direkt mikroskopik olarak incelendi ve kültür için hektoen enterik agar (Difco, ABD), EMB (Eosin Methylene Blue) (BD, ABD), Skirrow besiyeri [Blood Base agar (BD, ABD) + %5 koyun kanı + Skirrow supplement (Oxoid, İngiltere)] ve sefiksim tellüritli sorbitol MacConkey agar (CT-SMC) (Oxoid, İngiltere) besiyerlerine ekildi. CT-SMC agar besiyerinin kalite kontrolünde Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi (RSHM)'nden temin edilen *E.coli* O157:H7 suşu kullanıldı. Örneklerin ekimleri yapıldıktan sonra besiyer-

leri 35-37°C'de 24 saat; Skirrow besiyerine ekilen örnekler ise %10 CO₂'li etüvde 35-37°C'de 3-5 gün inkübe edildi. *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ve *C.jejuni*'nin ileri tanımlaması için izole edilen suşlar RSHM Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarına gönderildi.

CT-SMC agarda sorbitolü kullanmayan kolonilerden konvansiyonel yöntemlerle *E.coli* ile uyumlu bulunanlar *E.coli* O157 antiserumu (Denka Seiken, Japonya) ile test edildi. *E.coli* O157 pozitif olan suşlar doğrulama ve verotoksin araştırılması için RSHM Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarına gönderildi. Bu merkezde doğrulama için *E.coli* polivalan antiserumları, O157 ve H7 monovalan antiserumları (Denka Seiken, Japonya) kullanıldı ve verotoksin varlığı Vero hücre kültürleri kullanılarak araştırıldı. Verotoksin pozitif suşların ileri tanımlaması, VTEC RPLA toksin saptama kiti (Oxoid, İngiltere) ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1815 hastaya ait dışkı örneğinin %41.3'ünde direkt mikroskopik incelemede lökosit görülmüş; örneklerin %27 (173/639)'sinde *Entamoeba histolytica*, %6 (24/396)'sında rotavirus, %1.2 (22/1815)'sinde *Salmonella* spp., %0.6 (11/1815)'sında *Shigella* spp., %0.2 (4/1815)'sinde *Giardia* ve %0.06 (1/1815)'sında *C.jejuni* pozitifliği saptanmıştır.

Çalışmamızda, CT-SMC agarda sorbitolü fermente etmeyen 14 (%0.8) *E.coli* izolatu elde edilmiş; yapılan ilk değerlendirmede bunlardan ikisi *E.coli* O157 antiserumu ile pozitif reaksiyon vermiştir. Referans laboratuvarında ileri incelemeye alınan bu 2 (%0.1) suş, hücre kültürlerinde verotoksin pozitif olarak saptanmış ve monovalan serumlarla *E.coli* O157:H7 olarak doğrulanmıştır. Verotoksin tipinin değerlendirilmesi sonunda ise, bir suşun verotoksin 2, diğerinin hem verotoksin 1 hem de verotoksin 2 ürettiği belirlenmiştir.

Verotoksijenik *E.coli* O157:H7 saptanan olguların değerlendirilmesinde; 7 ve 35 yaşlarında olan her iki hastanın da turist olduğu ve acil servise kanlı dışkılama şikayeti ile başvurduğu belirlenmiştir. Ancak kaynak araştırmasına yönelik olarak olguların kaldığı otellerde inceleme yapılamamıştır.

Çalışmada, gözle görülür kanlı dışkılaması olan 67 hastanın 10 (%14.9)'unun dışkı incelemesinde patojen mikroorganizma varlığı gösterilebilmiş ve bunların altısında *E.histolytica*, ikisinde *Salmonella* spp., ikisinde ise VTEC O157:H7 saptanmıştır.

TARTIŞMA

Verotoksijenik *E.coli* (VTEC) O157:H7 enfeksiyonları, asemptomatik seyirden fatal bir tablo olan hemolitik üremik sendroma kadar değişebilen geniş bir klinik spektrumda karşımıza çıkabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda VTEC O157:H7 insidansı %0 ile %11.6 aralığında değişen oranlarda bildirilmekle birlikte, bu çalışmalarda verotoksin saptanamamış veya bakılamamıştır¹⁰⁻¹⁵. Tolun ve arkadaşlarının¹⁶ yaptığı çalışmada ise, incelenen 511 dışkı örneğinin dokuzunda verotoksin varlığı gösterilmiş, bunlardan sadece 2 (%0.4)'si *E.coli* O157 antiserumu ile aglütinasyon vermiştir.

VTEC enfeksiyonlarının klinik seyri oldukça karakteristik olup, 3-4 günlük inkübasyon periyodunun ardından kramp tarzında karın ağrısının eşlik ettiği sulu dışkılama gelişmekte ve takip eden günlerde dışkı kanlı bir hal almaktadır¹⁷. Yüksek ateşin yokluğu ve karın ağrısının orta şiddetli olması akla *E.coli* O157:H7'yi getirmelidir^{1,2}. Slutsker ve arkadaşlarının¹⁸ çalışmasında *E.coli* O157:H7 izolatlarının %63'ü kanlı dışkılarından elde edilirken, bunu *Shigella* (%14.7), *Campylobacter* (%7.8) ve *Salmonella* (%4.8) izlemiştir. Bizim çalışmamızda, makroskopik kanlı dışkılaması olan 67 hastanın 6 (%9)'sında *E.histolytica*, 2 (%3)'sinde *Salmonella* spp. ve 2 (%3)'sinde de VTEC O157:H7 saptanmıştır. Bu çalışmada, üç yıllık dönemde merkezimize ishal şikayetiyle başvuran hastalarda saptanan etyolojik etkenler arasında ilk sırayı *E.histolytica* (%27) almış, bunu sırasıyla rotavirus (%6), *Salmonella* spp. (%1.2), *Shigella* spp. (%0.6), *Giardia* (%0.2), VTEC O157:H7 (%0.1) ve *C.jejuni* (%0.06) izlemiştir. Ancak VTEC O157:H7 dışı etkenlerin değerlendirilmesi çalışma kapsamında olmadığından, bu etkenlere ait sadece pozitiflik oranları verilmiştir.

Ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmesinin yanı sıra VTEC, büyük salgınlara yol açabilmesi ve önlenabilir bir hastalık olması nedeniyle epidemiyolojik açıdan da önem taşımaktadır. VTEC'nin enfeksiyöz dozu 100 mikroorganizmanın altındadır ve kolaylıkla kişiden kişiye bulaşabilir^{1,2,4}. 1982-2002 yılları arasında 8498 olgunun saptandığı 350 *E.coli* O157:H7 salgınının incelendiği bir çalışmada, bulaş yolu olarak %52'sinde besinler, %14'ünde kişiden kişiye geçiş, %3'ünde hayvan teması ve %0.3'ünde laboratuvar bulaşı bildirilmiş; en sık sorumlu tutulan besinler sığır eti ve ürünleri olarak izlenmiştir³. Bizim olgularımızın her ikisi de turist olup, otelde konaklama ve otellerindeki açık büfeden çok çeşitli besinler tüketme öyküleri mevcuttur. Ancak çalışmamızda her iki otelde de kaynak araştırılması yapılamamıştır.

Günümüzde salgınlarda veya sporadik olgularda 150'den fazla Shiga toksin pozitif *E.coli* O serogrubu tanımlanmıştır. *E.coli* O157:H7 dışındaki suşların saptanması, zor ve zahmetli bir metod olan verotoksin tayini veya virülans genlerinin araştırılmasına dayanmaktadır. Almanya ve Avusturya'da 1997-2000 yılları arasında HUS tanısı alan hastalardan izole edilen EHEC suşlarının %43'ü *E.coli* O157:H7 dışındaki verotoksijenik *E.coli* olarak tanımlanmıştır¹⁹. Benzer şekilde ABD'de de *E.coli* O157:H7 dışındaki VTEC suşlarının insidansında son yıllarda bir artış görüldüğünden, CDC, dışkı örneklerinde *E.coli* O157:H7 kültürünün yanı sıra toksin araştırılmasını da önermektedir⁴. Çalışmamızda, yüksek maliyeti nedeniyle tüm dışkılarda verotoksin tayini yapılmamış; VTEC O157:H7 pozitifliği saptanan her iki olguda da makroskopik kanlı dışkılama olması, CDC'nin de önerdiği gibi, en azından bu hasta grubunda verotoksin araştırılmasının gerekli olduğunu ortaya koymuştur.

Ülkemizde 2005 yılında güncellenen bulaşıcı hastalıkların bildirim sisteminde EHEC, "laboratuvardan bildiri mi zorunlu patojen etkenler" arasında yer almıştır. Etkenin kesin tanısı, dışkı kültüründen O157 veya O157 dışı bir VTEC serotipinin üretilmesi ve bu izolatta verotoksin varlığının gösterilmesine dayanmaktadır. Bu nedenle EHEC enfeksiyonundan kuşulanıldığında, klinik örnekler veya isolatlar ileri inceleme için referans labo-

ratuvara gönderilmelidir^{20,21}. Ülkemizi ziyaret eden turistlerde O157 ve O157 dışı VTEC suşlarının izole edildiğine dair çeşitli yurt dışı yayınlara karşılık, ülkemizden bildirimlerin oldukça sınırlı olması bu etkenin ülkemizde daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir^{8,9,22}. Sonuç olarak, düşük insidansı nedeniyle rutin dışkı kültüründe *E.coli* O157:H7'nin araştırılması maliyet-etkin görünmemekle birlikte, kanlı dışkılama şikayeti olan hastalarda dikkate alınması gerektiği ve böylece ülkemiz için önemli epidemiyolojik veriler sağlanabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Karch H, Tarr PI, Bielaszewska M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*'in human medicine. Int J Med Microbiol 2005; 295(6-7): 405-18.
2. Joseph SW, Ingram DT, Kaper JB. The epidemiology, pathogenicity, and microbiology of foodborne *Escherichia coli* O157:H7. Rev Med Microbiol 2002; 13(2): 53-62.
3. Rangel JM, Sparling PA, Crowe C, Griffin PM, Swardlow DL. Epidemiology of *E.coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982-2002. Emerg Infect Dis 2005; 11(4): 603-9.
4. Gould LH, Bopp C, Strockbine N, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. MMWR Recomm Rep 2009; 58 (RR-12): 1-14.
5. Ammon A. Surveillance of enterohemorrhagic *E.coli* (EHEC) infections and haemolytic uremic syndrome (HUS) in Europe. Euro Surveill 1997; 2(12): 91-6.
6. Aslantas O, Erdogan S, Cantekin Z, Gulacti I, Evrendilek GA. Isolation and characterization of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 from Turkish cattle. Int J Food Microbiol 2006; 106 (3): 338-42.
7. Yilmaz A, Gun H, Ugur M, Turan N, Yilmaz H. Detection and frequency of VT1, VT2 and eaeA genes in *Escherichia coli* O157 and O157:H7 strains isolated from cattle, cattle carcasses and abattoir environment in Istanbul. Int J Food Microbiol 2006; 106 (2): 213-7.
8. Smith-Palmer A, Locking M, Reilly B, Fisher IS. Cluster of *E.coli* O157 infections in Scottish tourists returning from southwest Turkey, July-August 2005. Euro Surveill 2005; 10(8): E050818.2.
9. Gastrointestinal Diseases Section, PHLS. Sporadic cases of VTEC O157 infection associated with travel to southern Turkey. Euro Surveill. 1999; 3(50): pii=1288. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=1288>
10. Aydoğan S, Sünbül M, Leblebicioğlu H, Eroğlu C, Esen Ş. Akut ishallerde hastalarda *Escherichia coli* O157 ve *Aeromonas* türlerinin sıklığı. Mikrobiyol Bul 2001; 35(4): 525-30.
11. Hascelik G, Akan OA, Diker S, Baykal M. *Campylobacter* and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) associated gastroenteritis in Turkish children. J Diarrhoeal Dis Res 1991; 9(4): 315-7.
12. Kaleli İ, Şengül M, Özen N, Akşit F. Gastroenteritli olgularda *Escherichia coli* O157'nin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 1999; 13(2): 235-8.
13. Taş E, Ardiç N. Akut gastroenteritli olgularda termofilik *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7 ve rotavirus sıklığı. Klimik Dergisi 2004; 17(3): 186-90.
14. Yeniiz E, Öncül O, Çavuşlu S. İshallerde hastaların dışkılarında *Escherichia coli* O157:H7 varlığının araştırılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29(6): 1398-405.
15. Yıldız Ç, Öztürk C, Emekdaş G. Gastroenteritli olgularda *Escherichia coli* O157:H7 serotipinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 1998; 19(2): 189-92.
16. Tolun V, Anğ-Küçük M, Diren Ş, Anğ Ö. Diyarli hastalardan alınan dışkı örneklerinde verotoksijenik *Escherichia coli* (VTEC)'lerin PCR yöntemi ile saptanması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31(3-4): 174-7.
17. Pennington H. *Escherichia coli* O157. Lancet 2010; 376(9750): 1428-35.

18. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med* 1997; 126(7): 505-13.
19. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186(4): 493-500.
20. Bayazit Y, Buyurgan V, Tumay S. New communicable disease notification system launched in Turkey. *Euro Surveill* 2005; 10(4): E050421.S.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi. Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi. 2005, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
22. Eklund M, Scheutz F, Siitonen A. Clinical isolates of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: serotypes, virulence characteristics, and molecular profiles of strains of the same serotype. *J Clin Microbiol* 2001; 39(8): 2829-34.