



**T. C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAKTERİYEL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Hatice (TANIŞMAN) İŞİM  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Yasemin ZER**

**Gaziantep**

**2016**

**T. C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAKTERİYEL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Hatice (TANIŞMAN) İŞİM  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Yasemin ZER**

**Gaziantep**

**2016**

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

**BAKTERİYEL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hatice (TANIŞMAN) İŞİM**

Tez Savunma Tarihi: 28.03.2016

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

**Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

**Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL**  
**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Yasemin ZER**  
**Tez Danışmanı**

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi**

**İmzası**

**Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL**

**Prof.Dr. Ayşen BAYRAM**

**Prof. Dr. Yasemin ZER**

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

28.03.2016

Hatice (TANIŞMAN) İŞİM

## TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen başta tez danışman hocam Prof. Dr. Yasemin ZER'e, eğitim sürecimde deneyimlerini ve bilgi birikimleri ile her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL, Prof Dr. Ayşen BAYRAM ve Doç. Dr. Fahriye EKŞİ' ye teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme, sevgili eşim Melih İŞİM'e, çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.



# İÇİNDEKİLER

|                                                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                                      | i    |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                   | ii   |
| KISALTMALAR.....                                                                   | iv   |
| TABLO LİSTESİ.....                                                                 | v    |
| RESİM LİSTESİ.....                                                                 | vi   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                                 | vii  |
| ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER.....                                                   | viii |
| ABSTRACT- KEYWORDS.....                                                            | ix   |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ.....                                                               | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                             | 2    |
| 2.1. Tanım.....                                                                    | 2    |
| 2.2. Patogenez.....                                                                | 5    |
| 2.2.1. İshal Mekanizmaları.....                                                    | 5    |
| 2.2.2. Enfeksiyöz Gastorenterilerin Patogenezinde Rol Oynayan<br>Mekanizmalar..... | 7    |
| 2.3. Etiyolojik Ajanlar.....                                                       | 8    |
| 2.3.1. Viral Gastroenterit Etkenleri.....                                          | 8    |
| 2.3.1.1. Rotaviruslar.....                                                         | 9    |
| 2.3.1.2. Norovirus.....                                                            | 11   |
| 2.3.1.3. Enterik Adenovirus.....                                                   | 12   |
| 2.3.1.4. Astroviruslar.....                                                        | 13   |
| 2.3.2. Bakteriyel Gastroenteritler Etkenleri.....                                  | 14   |
| 2.3.2.1. Shigella Türleri.....                                                     | 14   |
| 2.3.2.2. Salmonella Türleri.....                                                   | 17   |
| 2.3.2.3. Campylobacter Türleri.....                                                | 19   |
| 2.3.2.4. Escherichia coli Türleri.....                                             | 23   |
| 2.3.2.5. Yersinia enterocolitica.....                                              | 29   |
| 2.3.2.6. Vibrio cholerae.....                                                      | 30   |
| 2.3.3. Paraziter Gastroenterit Etkenleri.....                                      | 33   |
| 2.3.3.1. Entamoeba histolytica.....                                                | 33   |
| 2.3.3.2. Giardia lamblia.....                                                      | 35   |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 2.3.4. Antibiyotiğe Bağlı İshaller.....              | 37 |
| 2.4. İshalde Laboratuvar Tanısı.....                 | 38 |
| 2.5. İshalde Tedavi.....                             | 40 |
| 3. MATERYAL ve METOD.....                            | 42 |
| 3.1. Direk Mikroskobi.....                           | 42 |
| 3.2. Kültür.....                                     | 42 |
| 3.2.1. Kültür İçin Kullanılan Besiyerleri.....       | 43 |
| 3.2.2. Bakteri Tanımlanması.....                     | 44 |
| 3.3. Multipleks PCR.....                             | 48 |
| 3.4. İstatistik Analiz.....                          | 50 |
| 4. BULGULAR.....                                     | 51 |
| 4.1.Direk Mikroskopik İnceleme Sonucu Bulguları..... | 51 |
| 4.2. Kültür İle Saptanan Bulgular.....               | 52 |
| 4.3. PCR İle Saptanan Bulgular.....                  | 52 |
| 4.4. Saptanan Bulguların Değerlendirilmesi.....      | 54 |
| 5. TARTIŞMA.....                                     | 56 |
| 6. SONUÇLAR.....                                     | 61 |
| 7. KAYNAKLAR.....                                    | 63 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ.....                                     | 76 |

## KISALTMALAR

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü  
**EPEC:** Enteropatojenik Escherichia coli  
**ETEC:** Enterotoksijenik Escherichia coli  
**EHEC:** Enterohemorajik Escherichia coli  
**EIEC:** Enteroinvaziv Escherichia coli  
**EAEC:** Enteroagregatif Escherichia coli  
**DAEC:** Diffüz Adherens Escherichia coli  
**Ig G:** Immünglobulin G  
**ELISA:** Enzyme Linked Immunosorbent Assay  
**NLV:** Norwalk Benzeri Virus  
**SLV:** Sapporo Benzeri Virus  
**HuCV:** Human Cacili Virus  
**ORS:** Oral Rehidratasyon Sıvısı  
**HÜS:** Hemolitik Üremik Sendrom  
**EMB:** Eosin Metilen Blue  
**TMP:** Trimetoprim  
**SPZ:** Sulfometoksazol  
**SS:** Salmonella Shigella Agar  
**NAA:** Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemi  
**PCR:** Polymerase Chain Reaction  
**RFLP:** Restriction Fragment Length Polymorphism  
**AFLP:** Amplified Fragment Length Polymorphism  
**DNA:** Deoksiriboz Nükleik Asit  
**MAC:** Mc Conkey Agar  
**STEC:** Shiga Benzeri toksin üreten Escherichia coli  
**CFA:** Colonization Factor Antigens  
**LT:** Labil Toksin  
**ST:** Stabil Toksin  
**CFTR:** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator  
**cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat  
**GTP:** Guanozin Trifosfat  
**GMP:** Guanozin Monofosfat  
**TCBS:** Thiosulfate Citrate Bile Sucrose  
**TSI:** Triple Sugar Iron  
**IHA:** İndirekt Hemaglütinasyon  
**CIE:** Counter Immuno Electrophoresis  
**IFAT:** İndirekt Floseran Antikor Testi  
**ALT:** Alanine Aminotransferase  
**AST:** Aspartate Aminotransferase  
**XLD:** Xylose Lysine Deoxycholate  
**SBT:** Sample Buffer Tube

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Barsak enfeksiyonlarının üç tipinin karşılaştırılması.....                 | 4  |
| <b>Tablo 3.1.</b> Gram negatif bakterileri tanımlamada kullanılan biyokimyasal reaktifler... | 47 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların geldiği kliniklere göre dağılımı.....                           | 51 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Direk mikroskopide saptanan lökosit sayısı.....                            | 52 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Bakteriyel enteropatojenlerin kültür sonuçları.....                        | 52 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Multipleks PCR sonucunda saptanan bakteriler.....                          | 53 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Saptanan etkenlerin yaşa göre dağılımı.....                                | 54 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Saptanan bütün bulgular.....                                               | 54 |



## RESİM LİSTESİ

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 3.1.</b> Rack'ların üzerinde yer alan bölmelere tüplerin yerleştirilmesi..... | 48 |
| <b>Resim 3.2.</b> PCR kartuşlarının cihaza yerleştirilmesi.....                        | 49 |
| <b>Resim 3.3.</b> Rack'ların cihaza yerleştirilmesi.....                               | 49 |



## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1. BD MAX Enterik Bakteriyel Paneli negatiflik grafiği.....53
- Şekil 4.2. BD MAX Enterik Bakteriyel Paneli pozitiflik grafiği.....53



## ÖZET

### BAKTERİYEL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hatice (TANIŞMAN) İŞİM

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin ZER

78 sayfa, Mart 2016

Gastroenterit tüm dünyada, özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Birçok etken gastroenterite yol açabilir. Bu etkenlerin tümünün rutin testlerle araştırılması hem pratik hem de ekonomik değildir. Genellikle epidemiyolojik amaçlı ya da tarama amaçlı elde edilen sonuçlarla tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Tedavinin doğru yönlendirilmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmakla beraber gereksiz antibiyotik kullanımına engel olması açısından da önemlidir.

Bu çalışma hastanemize başvuran hastalarda bakteriyel gastroenterit etkelerinin saptanması ve gastroenteritlerin tanısında kullanılan tanı yöntemlerinin irdelenmesi amacıyla yapılmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 15.02.-31.05.2015 tarihleri arasında, gaita kültürü yapılması amacıyla gönderilen 115 örnek çalışmaya dahil edildi. Gaita örneklerinde direk mikroskopi, kültür ve PCR testleri ile etken patojenler araştırıldı. Kültür için eosin metilen blue agar ve xsiloz lysin deoksicolat agar kullanıldı. Üreyen bakterilerin tanımlaması Phoenix (Becton Dickinson, USA) cihazı ile yapıldı. PCR testi BD Max Enterik Bakteriyel Paneli ile multipleks olarak yapıldı ve *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. (*jejuni* ve *coli*), *Shigella* spp./Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), Shiga toksin 1 (*stx* 1)/ Shiga toksin 2 (*stx* 2) varlığı araştırıldı. Örneklerin 35'inde (% 30.4) her sahada 3 ve üzerinde lökosit saptandı. Kültür ile 10 (% 8.7) hastada enterik bir patojen saptandı. Kültürde 7 örnekte (% 6.1), *Salmonella* group, 3 örnekte (% 2.6) *Shigella* spp. saptandı. PCR ile örneklerin 7'sinde (% 6.1) *Salmonella* spp., 4'ünde (% 3.5) *Shigella* spp. ve 4'ünde (% 3.5) *Campylobacter* spp. olmak üzere 15'inde (% 13.1) bir etken patojen saptandı.

Gastroenteritlerde tüm etkenlerin aynı anda saptanması zor olduğundan bölgesel olarak saptanacak olan verilerin sık rastlanılan bu tür hastalıklarda tanı ve tedaviyi yönlendirmede faydası olacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Bakteri, gastroenterit, kültür, PCR

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE AGENTS OF BACTERIAL GASTROENTERITIS

Hatice (TANIŞMAN) İŞİM

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Microbiology

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Yasemin ZER

78 pages, March 2016

Gastroenteritis is a leading morbidity and mortality reason in all over the world especially in developing and under developed countries. Large variety factors cause the gastroenteritis. Searching all these factors by routine tests is not practical and not suitable for economic reasons. Generally, treatment is applied by the results obtained from epidemiological or scanning purposes. Correct treatment process decreases mortality and morbidity and also it is important to prevent unnecessary antibiotic utilization.

Purposes of this study are to determine the bacterial gastroenteritis factors and semtinize the identification methods of gastroenteritis diagnosis on the patients.

115 samples which sent to University of Gaziantep Medical Faculty Hospital Microbiology Laboratory between the dates 15.02-31.05.2015 for stool analysis were attached to the study. Effective pathogens were investigated by direct microscopy, culture and PCR tests of stool samples. Eosin methylene blue agar and xsiloz lysine deoxycholate agar were used for culture. Growing bacteria were identified by Phoenix (Becton Dickinson, USA) device. PCR test was performed as multiplex by BD Max Enteric Bacterial Panel, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. (*jejuni* and *coli*), *Shigella* spp./Enteroinvasive *E. coli* (EIEC), Shiga toxin 1 (*stx* 1)/ Shiga toxin 2 (*stx* 2) were researched.

In each field 3 and more leucocyte were determined in 35 samples (30.4 %). An enteric pathogen was identified in 10 patients (8.7 %) with culture. In 7 samples (6.1 %) *Salmonella* group, in 3 samples (2.6 %) *Shigella* spp. were identified in the culture. In 15 samples (13.1 %) an effective pathogen which includes *Salmonella* spp. in 7 sample (6.1 %), in 4 samples (3.5 %) *Shigella* spp. and *Campylobacter* spp. in 4 sample (3.5 %) was detected by PCR.

In gastroenteritis, it is difficult to detect all agents at the same time, consequently, it was concluded that the data to determine territorially help to orientation of diagnosis and treatment for this type of diseases.

**Key words:** Bacteria, culture, gastroenteritis, PCR

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

İshal ile seyreden hastalıklar bütün dünyada etkin olmakla beraber, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle çocuklar için ciddiyetini korumakla birlikte önemli bir sağlık sorunu ve önde gelen bir ölüm sebebidir. Gelişmiş ülkelerde akut ishalin ciddiyeti ve prevelansı azalmış olsa da, özellikle az gelişmiş ve geri kalmış ülkelerde ciddiyetini halen korumaktadır (1).

İshal, tüm yaş gruplarında görülebilen ve günlük yaşamı olumsuz etkileyen hastalık gruplarından birisidir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra bütün dünyada ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Çocuk ölümlerinin ise başta gelen sebeplerindendir. İshalli hastalılar 1980'lerde her yıl 5 milyondan fazla çocuğun ölümüne sebep olurken, 10 yıl sonra alınan tedbirler ve tedavideki gelişmeler sayesinde bu sayı yılda ortalama 3 milyona indirgenmiştir. Ölüm sebeplerinin başında akut dehidratasyon gelmektedir (2).

İnfeksiyöz gastroenteritin etkenleri arasında *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, barsak patojeni *Escherichia coli* suşları, *Clostridium difficile* ve *Vibrio cholerae* gibi halen dünyanın bazı bölgelerinde epidemik olarak görülen bakterilerin yanı sıra virüs, parazit ve mantarlarda bulunmaktadır (3).

Gastroenterite neden olan etkenlerin, klasik rutin laboratuvar testleri ile saptanması oldukça güç olup, tanı konamayan durumlarda ampirik olarak antibiyotik kullanımında artışı dikkat çekicidir. Gereksiz antibiyotik kullanımının en önemli sonuçları ekonomik kayıp ve dirençli izolatların oluşmasıdır. Gastroenteritlerde etkenin doğru olarak saptanması ve tedavinin doğru uygulanması, mortalite ve morbiditeyi azaltmasıyla birlikte gereksiz antibiyotik kullanımına engel olması açısından da önemlidir (4).

Gaziantep ili de gastroenterit vakalarının (zaman-zaman salgın halinde) sık yaşandığı illerdendir. Bu nedenle hem epidemiyolojik verilere, hem ampirik tedavi protokollerindeki yaklaşımlara, hem de gastroenterit tanı algoritmasına katkı sağlamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tanım

İshalin tanımı güç olmakla birlikte çoğunlukla gaitanın normal şeklinin bozulması, miktar veya defekasyon sıklığının artması olarak tanımlanır. Dünya sağlık örgütü'ne göre ishal günde üç veya daha fazla sulu dışkılama veya anne sütü ile beslenen bebeklerin normalden daha fazla ve sulu dışkılması olarak tanımlanmaktadır. Farklı sınıflamalar yapılmasına rağmen WHO ishali klinikte ayrılabilen ve farklı tedavi yaklaşımları gerekli kılan üç gruba ayırmaktadır: akut ishal, dizanterik ve kronik ishal (5). İshal ve enterit sinonim ifadelerdir.

Akut gastroenterit gaita kıvamının yumuşaması ve/veya gaitalama sıklığının artması (günde 3 veya daha fazla) olarak tanımlanır. Belirtileri arasında ateş ve kusma olabilir. İshal çoğunlukla 7 günden daha kısa sürede iyileşir ve 14 günü aşmaz. Genellikle iki haftadan daha kısa klinik seyir gösteren ishal ve kusma ataklarının tümü akut gastroenterit olarak tanımlanır (6). Bu tip ishale en sık etken olan mikroorganizmalar; rotavirus, enterotoksijenik *E. coli*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* ve *Cryptosporidium*'dur. Bazı bölgelerde *Vibrio cholerae* 01, *Salmonella* ve enteropatojenik *E. coli* 'de sık rastlanan etkenler arasındadır. (2).

Dizanteri, kanlı dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Bağırsakta mukoza harabiyeti ve bakteriyel invazyon görülür. *Shigella* en sık görülen etkendir. Ayrıca *C. jejuni*, daha nadir olarak da enteroinvazif *E. coli* veya *Salmonella* dizanterik ishal etkenleridir. *Entamoeba histolytica* da dizanteriye yol açabilir (2, 5).

Persistan (kronik) ishal, akut ishal klinik tablosu ile başlayan ve 14 günden fazla süren ishal olarak tanımlanmaktadır. Persistan ishalin gelişmekte olan ülkelerde beş yaşın altındaki çocuklarda görülme oranı % 3-20'dir. Kronik ishale etken olan ve en sık rastlanan patojenler enteroadheran *E. coli*, *Cryptosporidium*, *Shigella* spp., *Aeromonas* spp., *Giardia* türleri ve *Salmonella* spp.'dır (2, 7).

### **Akut ishallerde sınıflandırma:**

- 1. Sulu ishaller:** Gaita önce şekilli ve yumuşak daha sonra bol sulu çıkar (Enterotoksinler; kolera toksini, sitotoksinler; enteropatojenik *E. coli* (EPEC) , shiga toksini, virusler; *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Norwalk virus*, parazitler; giardia, kriptosporidium, bilinmeyen mekanizmalar; anaerop bakteriler, giardia).
- 2. Dizanterik ishal:** Kanlı ve çoğunlukla müküslüdür. Kan genellikle bozulmamış yapıda, kırmızı renklidir. İnvazif bakterileri; *Salmonella* türleri, *Camphylobacter* türleri, enteroinvaziv *E. coli* (EİEC), parazitler; *E. histolytica* bu türde ishal etkenleridir.
- 3. Mukoid ishal:** Sümüksü sarı- yeşil renktedir. Sulu veya kanlı ishal yapan etkenler neden olabilir. *E. histolytica* mukoid ishal etkenlerindendir.
- 4. Antibiyotiğe bağlı ishaller:** Sulu, bazen hemorajik niteliktedir. En sık *C. difficile* ile oluşur.

### **Kronik ishal nedenleri şu şekilde sıralanabilir (8).**

#### **1- Malabsorbsiyon sendromları**

- a) Primer malabsorbsiyon sendromları; doğumsal olarak barsak lümeninde sindirim enzimlerinin eksik olmasıdır. İnek sütü/soy proteini intoleransı, çölyak hastalığı, kistik fibroz , irritabil kolon sendromu, laktoz intoleransı gibi.
- b) Sekonder malabsorbsiyon sendromları; luminal- mukozal problemler, vasküler taşınma problemleri, pankreatik veya bilier eksiklik, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi.

#### **2- Giardiasis**

#### **3- Primer immun defektler**

#### **4- Ailesel villus atrofi**

#### **5- Akrodermatitis enteropatik**

#### **6- Abetalipoproteinemi**

#### **7- AIDS enteropatisi**

#### **8- Sekonder tümör**

## 9- Kısa barsak sendromu

## 10- Otoimmün enteropati

İshaller oluş mekanizmalarına göre başlıca 3 grupta toplanır. Bu 3 tip barsak enfeksiyonunun mekanizmaları, yerleşim yerleri, hastalandırıcılık özellikleri ve etkenleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1.** Barsak enfeksiyonlarının üç tipinin karşılaştırılması (9)

|               | 1. Tip                                                                                                                                                                                                                            | 2. Tip                                                                                                                                                                        | 3. Tip                                                        |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Mekanizma     | Noninflamatuvar (enteretoksinlerle veya adherens/yüzeysel invazyon)                                                                                                                                                               | İnflamatuvar (invazyon, sitotoksinlerle)                                                                                                                                      | İnvaziv                                                       |
| Yerleşim      | Proksimal ince bağırsak                                                                                                                                                                                                           | Kolon                                                                                                                                                                         | Distal ince bağırsak                                          |
| Hastalık      | Sulu diyare                                                                                                                                                                                                                       | Dizanteri form (müküslü)                                                                                                                                                      | Tifoid (kanlı)                                                |
| Gaita analizi | Fekal lökosit yok, laktorerrin yok veya az yüksek                                                                                                                                                                                 | Fekal polimorfonükleer lökositler, laktoferrin yüksek                                                                                                                         | Fekal mononükleer lökositler, laktoferrin yok                 |
| Etkenler      | <i>V. cholerae</i> ,<br><i>E coli</i> (ETEC, EPEC, EAEC))<br><i>C. perfringens</i><br><i>B. cereus</i><br><i>S. aureus</i><br><i>G. lamblia</i><br><i>Rotavirus</i><br><i>Norwalk-like virus</i><br><i>Cryptosporodium parvum</i> | <i>Shigella</i> spp.<br><i>E.coli</i> (EIEC, EHEC)<br><i>S. enteritidis</i><br><i>V. parahaemolyticus</i><br><i>C. difficile</i><br><i>C. jejuni</i><br><i>E. histolytica</i> | <i>S.typhi</i><br><i>Y. enterocolitica</i><br><i>C. fetüs</i> |

## **2.2. Patogenez**

İshalin önüne geçilebilmesi ve tedavinin doğru bir şekilde uygulanabilmesi açısından nedenlerinin ve patofizyolojisinin bilinmesi önemlidir. (7).

İshalin klinik seyrinin, gastrointestinal sistemin sindirim, emilim ve salınım gibi özelliklerinden dolayı, barsaklardaki sıvı ve elektrolit dengesinin değişmesiyle meydana geldiği belirtilmektedir (10).

Barsakların kontrol altına alabilecekleri sıvı miktarları farklılık gösterir. İnce barsak ortalama 8-9 litre sıvı absorpsiyonu yaparken, kalın barsak da ince barsaktan kalan 1-2 litre sıvının absorpsiyonundan sorumludur. İnce barsakta meydana gelen hastalıklarından dolayı kalın barsağa geçen sıvının 2-3 kat artmış olmasını, kalın barsak sıvı emilim kapasitesini artırarak karşılayabilir, fakat miktarın daha da fazla artış göstermesi veya kalın barsakta ortaya çıkan hastalıklar nedeniyle kalın barsak sıvı emilim kapasitesinin azalması ishalin klinik tablosuna neden olur. İnce barsağın sıvı kontrolü daha fazla miktarlarda olması nedeniyle özellikle süt çocukları ince barsağa etki eden hastalıklardan daha çabuk ve sık dehidratasyon tablosu geliştirirler. Süt çocuklarının gaita ile sıvı kaybına uğramaları durumunda, günlük sıvı dönüşümünün ekstrasellüler sıvı komponentine oranı yetişkinlerin yaklaşık iki katı olduğundan dehidratasyon riskleri de daha yüksektir. Ayrıca süt çocuklarının gastrointestinal sistem epitel hücreleri sıvı ve elektrolitlere daha geçirgindir (10-12).

### **2.2.1.İshal Mekanizmaları**

İshalin oluşum mekanizması 5 farklı şekilde olabilir:

- a) Ozmotik ishaller
- b) Sekretuar ishaller
- c) İnflamatuvar ishaller
- d) Motilite bozukluğuna bağlı ishaller
- e) Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller

**a.Ozmotik ishaller:** Barsak lümeninde absorbe edilememiş maddelerin varlığında meydana gelen hipertonic ortam özellikle duodenum ve jejunumdan barsak lümenine su geçişine sebep olur. Kolonun normal ve kompensatuvar absorbe kapasitesi lümendeki fazla suyun emiliminde yetersiz olduğu durumlarda ishal meydana gelir. *Giardia*, *Cryptosporidium* gibi protozoonlar infeksiyöz etkenler arasındadır, barsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarlarını yıpratarak emilim bozukluğu tablosuna ve sonuç olarak ozmotik ishale sebep olabilirler (13). Gaita osmolalitesi -  $2 \times (\text{Na}+\text{K}) > 100 \text{ mMol/l}$ 'dir ve gaita pH'ı 5.5'den azdır. Bu durum sadece bazı düşük molekül ağırlıklı solütlerin absorbe edilmesinde bozukluk olduğunda değil, aynı zamanda kısa bağırsak hastalık tablosunda ve mukoza hastalıklarında da söz konusudur. Hasta aç kalınca ishal sonlanır. Osmotik ishallerde gaita suludur ve lökosit görülmez (7, 14).

**b. Sekvatuvar ishaller:** Absorbe edilen sıvı ve elektrolitler ile sekrete edilen sıvı ve elektrolitlerin dengesinde meydana gelen bozukluklara bağlı ishallerdir. Çoğunlukla barsaklarda morfolojik bir bozukluk görülmez. Gastrointestinal sistemdeki besinlerden etkilenmediği için hastanın aç kalması ile ishalin düzelmesi söz konusu değildir. Gaita sodyumu  $90 \text{ mMol/l}$ 'den fazladır ve gaita osmolalitesi ile  $2 \times (\text{Na} + \text{K})$  arasındaki fark  $50 \text{ mMol/l}$ 'den azdır. Gaita bol suludur ve çoğunlukla lökosit görülmez (7, 14). Barsak sıvı salınımı klor ve bikarbonatın aktif sekresyonu ile düzenlenir. En basit şekli ile klor salınımı, enterositlerin vasküler yüzeyinde var olan Na-K ATP'az aracılığıyla Na'u hücre dışına atarak, K'u hücre içine alması, bu şekilde oluşan Na farkı nedeniyle lümen ve vasküler yüzeyden Na ve Cl'un hücre içine girmesi ve hücre içi artmış Cl'un Ca bağımlı kanal aracılığıyla lümen içine salınımı ile olur. Bikarbonat salınımı, jejunumda aynı şekilde elde edilen Na farkı ile Na hücre içine girerken, hidrojen sekresyonu sağlanır. İleum ve kolonda ise klor bikarbonat değişimi ile alkalizasyon gerçekleşir. Bu salgılarda meydana gelen değişiklikler ishal sebebi olabilir (10, 12).

**c. İnflamatuvar İshaller:** İshalin, hafif veya şiddetli bir inflamasyondan sonra, barsak hücrelerinin tahrip edilmesi ile gelişen; emilim bozukluğu tablosu ve salınım artışı sonucunda meydana gelmesidir. Farklı sebeplerden dolayı inflamasyon meydana gelmesi durumunda fagositler, mast hücreleri ve lökositlerce salınan sitokinler (prostoglandinler, lökotrienler, histamin vb.), barsak epitel hücrelerinde hasar oluşturup, salınımın artışına, absorpsiyonun ise azalmasına neden olur. Osmotik, sekretuar ve invazif ishallerle birlikte görülür (14, 15).

**d. Motilite bozukluğuna bağlı ishaller:** Barsak hareketliliğinin artışı besinlerin barsaklarda kalış sürelerini ve bununla birlikte absorbsiyon süresini azalttığı için emilim bozukluğu ve ishale sebep olur. Bu mekanizmanın etki gösterdiği durumlar gastrektomi, vagotomi, hipertroidi, diyabetik nöropatiler ve kolesistektomidir (16).

**e. Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller:** Barsağa yapılan cerrahi müdahaleler, fistül oluşumu ve mukozal hastalıklar absorbsiyon yüzeyinin azalması ve barsaktan geçiş süresinin kısalmasına neden olarak emilim bozukluğu ve ishale yol açarlar. Gaita suludur (16).

### 2.2.2. Enfeksiyöz Gastroenteritlerin Patogeneğinde Rol Oynayan Mekanizmalar

Enfeksiyöz ishalleri neden olan enterik patojenler farklı virulans faktörleriyle konak savunmasını geçmeye çalışırlar. Akut ishallerde konağa ait faktörlerde patogeneğinde önemli role sahiptir. Konağın yaşı, beslenme şekli, hijyenlik, gastrik asidite, intestinal mikroflora, spesifik immun sistem, mûsin salgısı ve intestinal reseptörler gibi faktörler ishalin oluşmasında etkili olabilirler.

İshal etkeni patojenler sitotoksin veya enterotoksinlerin etkileriyle, adezyon, invazyon mekanizmalarıyla konak savunması geçerek hastalığa neden olurlar. İnsanlarda gastroenterite neden olan enterik patojenler ile barsaklardaki ilk uyarım mukozal yüzeydeki epitel hücreler ile gerçekleşir. Bakteriyel ve viral enterik patojenlerin hastalık meydana getirebilmeleri için epitele tutunmaları ve burada kolonize olmaları gerekir.

İshale sebep olan viruslar, en sık etken Rotaviruslar olmak üzere, fekal-oral yolla bulaştıktan sonra mide asidinden zarar görmeden ince barsağa geçip, villusların uç kısımlarında bulunan olgun enterositleri burada enfekte ederler. Viruslar, ince barsakta kan ve lökosit bulunmayan bol sulu noninflamatuvar ishale sebep olurlar. Hastalık genellikle duodenum ve proksimal jejunuma sınırlıdır (17).

Bakterilerin, barsak lûmenindeki besin maddeleriyle dışarıya atılmamak için mukozaya adezyonu şarttır. Adezyon çoğunlukla yüzeylerindeki pili veya fimbrialar ile barsak epiteli üzerindeki resöptörlere tutunmasıyla oluşur. Örneğin ETEC ve *V. cholerae* bu şekilde adezyon gerçekleştirirler.

Barsak epiteline tutunan patojenler bazı durumlarda mukozada değişikliklere neden olarak absorbsiyon için gerekli yüzey alanının azalmasına veya işlevini kaybetmesine yol açarak ishal meydana getirirler. (10).

*Shigella*, *C. jejuni*, EİEC ve *Salmonella* barsak mukozal epiteline invazyon ve hasara neden olarak dizanterik ishale yol açabilir. *Shigella* iki farklı şekilde barsak tahribatı meydana getirir; ilki kolon mukozasının invazyonu, ikincisi ise enterotoksin oluşturmastır. *C. jejuni* genellikle jejunum ve ileuma etki eder, yaygın ülserasyonlarla seyreden intestinal tahribata neden olabilir. *Salmonella* intestinal epitelde invaze olur, ancak yaygın hasara sebebiyet vermez (18, 19).

Protozoaların da klinik tablosu bakterilere benzer şekilde gelişir, mukozaya adezyon ve invazyon ile ishalin meydana gelmesine neden olurlar. *G. lamblia* ve *Cryptosporidium* ince barsak epiteline bağlanarak, mukozal tahribata ve vilüslerin kılmasına neden olur. *Entamoeba histolytica* kolon ve ender olarak ileum epiteline invazyon ve tahribata sebep olarak ishal oluşturur. (10).

### **2.3. Etiyolojik Ajanlar**

Viral, bakteriyel veya paraziter enteropatojenler infeksiyöz akut gastroenteritlere neden olabilen patojenlerdir. Akut gastroenterit tüm yaş aralıklarında görülebilir, fakat etiyolojik ajanlar ve hastalığın şiddeti konağın yaşına, mevsimlere ve coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterir (20, 21).

#### **2.3.1. Viral Gastroenterit Etkenleri**

Viral enteropatojenlerin infeksiyöz ishallerde % 30-70 gibi oranlarla ilk sırada yer aldıkları bilinmektedir (22). Üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra viral gastroenteritler ikinci sırada gelen viral hastalıklardır. Her yaş grubunu etkileyebilirler, en başta da çocukluk çağının önemli viral hastalıklarından olduğı kabul edilmektedir (23). Viral gastroenteritlerin bulaşıcılık dereceleri yüksektir, fekal-oral başlıca bulaş yollarıdır. Endemik veya sporadik olarak görülebilirler. Etiyolojik ajanların saptanamadığı ishallerin büyük bir kısmında rol oynarlar.

Viral gastroenteritler gelişmiş ülkelerde önemli morbidite ve hastaneye yatış sebebi iken geri kalmış ülkelerin çocuklarında ise her yıl epidemilere ve ölümlere sebep olurlar (24).

#### 2.3.1.1. Rotavirusler

Rotaviruslar, tüm dünyada beş yaşın altındaki çocuklarda meydana gelen ishallerin, özellikle de ağır geçen gastroenteritin en önemli etkenidir (25). *Rotavirusler Reovirus* ailesinde yer alan çift sarmallı RNA virusleridir. *Rotavirus* elektron mikroskopunda bakıldığında tekerleğe benzetildiği için Latince’de tekerlek anlamına gelen Rota ismiyle adlandırılmıştır. A’dan F’ye kadar tanımlanan grupları vardır. İnsanlarda yalnızca A, B ve C grupları gözlemlenmiştir. İshal salgılarına en sık neden olan A grubu rotaviruslerdir. Bunların 14 serotipi olup, 1-4 arası serotipler insan hastalıklarının başlıca nedenidirler. Rotavirusler sabunlara ve dezenfektan maddelere göreceli olarak direnç gösterirken, klor ve klor dioksit içeren bileşiklere duyarlıdırlar. Mide asidi ile enfekte etme yeteneklerini kaybederler (26).

**Epidemiyoloji:** Rotavirus enfeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde çocukluk ishallerinin en sık etkeni olup, ishal sonucu meydana gelen ölümlerden % 10-20’si Rotavirus enfeksiyonları sonucudur. Hastaneye yatırılacak kadar ağır seyreden ishallerin çoğu rotaviruse bağlıdır. Soğuk mevsimlerde sık görülürler. Yeni doğan bebeklerde anneden geçen antikorlar nedeniyle görülmezler. Anneden geçen özgül IgG’ler yaşamın 5. ayında kaybolurlar bu nedenle rotavirusler sıklıkla 6-24 aylık bebeklerde ishale neden olurlar (26).

Rotavirus bulaşıcılık derecesi yüksektir ve başlıca bulaş yolu fekal-oral’dır. Virusler dış ortamda dirençli kalabildiklerinden yayılma kişiden kişiye temas, kontamine su ve gıdaların tüketimi, oyuncaklar veya kontamine yüzeylerle temas sonucu gerçekleşebilmektedir (27).

**Patogenez:** Rotaviruslar ince barsakların üst bölümlerinin epitel hücreleri içine girer, çoğalır ve villusların tahribatına neden olurlar. Villuslar kısalır, küntleşir, lamina propria lenfosit infiltrasyonu oluşur. Patoloji birkaç saat içerisinde ince barsakların alt bölümlerindeki villuslara da yayılır.

Hücre yıkımı sodyum transportunun bozulmasına ve buna bağlı ikincil olarak su emilimindeki azalma, dehidratasyon ve ishale neden olur (26).

Laktoz ve laktulozun geçirgenliği fazlalaşır. Aktif mukozal bağışıklık hastalıktan 4 hafta sonra kazanılır, pasif mukozal bağışıklık ise anne sütü veya oral immünglobulinler ile oluşur. Aynı zamanda hücresel bağışıklık da önemlidir (28).

**Klinik belirtiler ve bulgular:** Rotavirusun neden olduğu ishal aniden başlar, hafif ateş, bulantı, kusma ve sulu dışkılama görülür. Kan ve mukus hemen hemen hiç yoktur. Kusma ortalama 2-3 gün, ishal ise 4-5 gün devam eder. Seyrek olarak kronik ishale dönüşür. Kusma, sıvı kaybı ve asidite artışı hastaneye yatmayı gerektirebilir. Malnutrisyonlu çocuklarda hastalığın seyri daha ağırdır. İmmün yetmezliği olan vakalarda karaciğer yıkımı görülebilir (26).

**Tanı:** Rotavirus ishallerinin tanısında kullanılan elektron mikroskopi, artık yerini ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testi ile rotavirusa özgül antijenin saptanması yöntemine bırakmıştır. Bu test elektron mikroskop kadar duyarlı olup uygulanması daha kolay ve ucuzdur, ancak yanlış pozitif sonuçlarda bildirilmiştir. Gaita örneklerinde rotavirus antijeni saptamak için kullanılan bir diğer yöntem de lateks aglutünasyonudur. ELISA testine göre daha hızlı ve daha ucuzdur, karmaşık gereçler gerektirmez ve basittir (29).

**Tedavi:** Rotavirus enfeksiyonu için antiviral ajanlara gerek yoktur. Kaybedilen sıvı yerine oral ve intravenöz sıvı replasmanı yapılması yeterli olacaktır. Hastalığın sürecini, probiyotik ajanların kısaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus* özellikle formüle ile beslenen süt çocuklarında kullanılabilir. Oral immünglobülin uygulanması sadece altta yatan başka hastalığın varlığında ciddi enfeksiyonlu hastalara olmalıdır (10).

**Bağışıklık ve Korunma:** Rotavirus enfeksiyonun geçirilmesinin ardında barsaklarda meydana gelen antikor cevabının aylarca devam edebildiği görülmüştür. Reenfeksiyon sonucu klinik tablonun hafif seyretmesi de bu bulguyu desteklemektedir. Hastaların anne sütü ile beslenmeleri önerilmelidir. Kişisel temizlik ve hijyen bulaştırmacılık riskini azaltmaktadır (13).

Aşılar, rotavirus enfeksiyonlarının hastalarda her defasında daha hafif geçirilmesine dayalı mekanizması ile geliştirilmiştir. İkinci jenerasyon polivalent aşılar A rotavirus VP 7 serotipine özgün aşılar, enfeksiyona karşı tam olarak bağışıklık sağlamasa da hastalığın şiddetini azaltabilmektedir. Ayrıca rotavirus enfeksiyonlarına karşı farklı etki derecelerine sahip aşılar geliştirilmiş olup bu konuda yoğun çalışmalar mevcuttur (10).

### **2.3.1.2. Norovirus**

Noroviruslar, tüm dünyada yaygın görülen, bakteriyel olmayan ve bütün yaş gruplarını etkileyen gastroenterit salgınlarının (% 60-95) en önemli nedenidir (30). Norovirus gastroenteritinin görülme oranı gerek gelişmiş (% 4-30) gerekse gelişmekte olan ülkelerde (% 3-25) benzerlik göstermektedir (31). Norovirusların çoğunluk büyük çocuklarda ve erişkinlerde salgınlar yaptığı görülmektedir. Yeni doğan ve küçük çocuklarda ise rotavirustan sonra ikinci sırada gelerek ciddi gastroenteritlerden sorumludurlar.

*Norovirus*’ler *Caliciviridae* ailesinde bulunan, zarfsız, çapı 27-40 nm olan, ikosahedral kapside sahip, pozitif polariteli tek sarmal RNA viruslarıdır. (32). Daha önceleri Norovirus “Norwalk benzeri virus; NLV” ve Sapovirus ise “Sapporo benzeri viruslar; SLV” olarak ilk örnekleri olan sırasıyla Norwalk ve Sapporo viruslar ile ilişkilendirilerek adlandırılmaktaydı. Yakın zamanda NLV grubu Norovirus, SLV grubu ise Sapovirus olarak tekrar isimlendirilmiştir. NLV ve SLV’ler insanlarda gastroenterit etkeni olan iki genustur ve bunlara insan calicivirusları (HuCV) da denir (33).

**Epidemiyoloji:** Norwalk virüslerinin neden olduğu ishaller tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir ancak büyük çocuk ve erişkinlerde daha sıktır. Her mevsimde görülebilirler. Okul çağında salgınlar oluşturabilir, kontamine su, besinler ve kontamine yüzeylere direkt temasa bulaşa neden olur.

Bu mikroorganizmalar kabuklu deniz ürünlerinin içinde barındıklarından dolayı bu ürünlerin tüketilmesi önemli bir bulaş kaynağı olabilmektedir. İnkübasyon dönemi 1-2 gündür. İshallerin 1/3’ünden sorumludurlar (34).

**Patogenez:** Barsak villüslerinin kısalması, villüs hücrelerinde tahribat, lamina propriada mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu görülür. Oluşan bu değişiklikler emilim bozukluğuna neden olur. Hastalığı daha önce geçirenlerde bile antikor düzeyinin az olmasına bağlı olarak yeniden görülebilir (35).

**Klinik belirtiler ve bulgular:** Bulantı ve kusma, kramp biçiminde karın ağrısı ile giden, bir gün süren, mukussuz ve kansız, günde 4-8 kez olan ishallere yol açar. Miyalji, halsizlik, seyrek olarak bai ağrısı görülebilir (13, 34).

**Tanı:** Norovirusların kesin tanısı gaitada virus veya antijenlerinin, serumda antikor titresinde dört kat artışın gösterilmesi ile konur.

**Tedavi:** Noroviruslara özgül bir tedavi yöntemi yoktur, kaybedilen sıvı için dehidratasyon tedavisi yapılır ve genellikle Oral rehidratasyon sıvısı (ORS) yeterlidir (36).

#### 2.3.1.3. Enterik Adenovirüsler

Enterik adenovirüsler 1953 yılında ilk kez Rowe ve arkadaşları tarafından izole edilmiş, bu güne kadar da 40'dan fazla farklı serotipi tanımlanmıştır. Adenovirüsler zarfsız, çift sarmal DNA içeren virüslerdir.

Adenovirüsler isimlerini lenfoid dokulara olan tercihlerinden dolayı almışlardır. Bu organlarda çok uzun süre enfeksiyonlara neden olabilirler ve solunum yolu hastalıkları veya keratokonjunktivit salgınlarına yol açabilirler. İnsanlarda ishal etkeni adenovirüsler çoğunlukla F subgenusunda yer alan, 40 ve 41. serotiplerdir. Diğer adenovirüsler gibi enterik adenovirüsler konvansiyonel hücre kültürlerinde üretilemezler (13, 35, 37).

**Epidemiyoloji:** Adenovirüsler çocukluk çağı akut gastroenteritlerinin % 5-15'inden sorumludurlar (38). Enterik adenovirüsler çocuklarda, özellikle de 0-2 yaş aralığındaki çocuklarda akut veya uzamış ishale (6-12 gün) neden olurlar (39). Klinik tablosu rotavirus gastroenteritine benzer olmakla beraber daha hafif ve uzun süreli seyreder. Dehidratasyon nadirdir. Adenovirüs enfeksiyonu mevsimsel patern izlememekle birlikte yılın tüm aylarında görülebilmektedir (40).

**Patogenez:** Adenovirus ishallerinin insandaki patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Domuzlarda yapılan çalışmalarda jejunum ve ileumda matür eritrositlerin % 10–20’sinin virus ile infekte olduğu saptanmıştır. İntrasellüler inklüzyon cisimcikleri geliştiği görülmüştür. Tüm hastalarda ateş görülür ve solunum yolu semptomları vardır. İshal 6-7 gün devam eder (41).

**Klinik belirtiler ve bulgular:** Ateş ve kusma ile giden, 8-10 gün süren kansız ishallere neden olurlar (13).

**Tanı:** İnfekte kişilerin vücut sıvılarında adenovirus antijenleri immünassey, immunokromatografi teknikleriyle gösterilebilir. Enterik adenovirusler, ayrıca gaita örneklerinin elektron mikroskopunda incelenmesiyle de belirlenebilir. ELİSA ve immünokromatografik yöntemle tip 40 ve 41’e spesifik antiserum kullanılarak tespitide yapılabilir (7, 42).

**Tedavi:** Spesifik bir tedavisi ve aşısı mevcut değildir. Dehidratasyona karşı önlemler alınmalıdır.

#### **2.3.1.4. Astrovirusler**

Madeley ve Cosgrove tarafından 1975 yılında ilk kez izole edilen astrovirusler, isimlerini 5-6 köşeli yıldız benzerliklerinden alırlar. RNA virüsü olan astroviruslar pozitif zincirlidir. Alkole ve aside karşı direnç gösterirler. İnsan astroviruslarının en az 5 farklı serotipe sahiptir. Serotip 1 astroviruslar en sık hastalık yapan gruplardır (36). Astrovirus gastroenteritleri 4 yaş altı çocuklarda ve yaşlılarda sık görülür. İmmün yetmezliği olan hastalarda meydana gelen ishallerden de sorumludurlar. Astrovirus ishallerinde ateş görülmez, kusma daha azdır. İnkübasyon dönemi 3-4 gündür (34).

Tanıda elektron mikroskopu, gaitada immünolojik testlerle virusun araştırılması yapılabilir.

Tedavide ORS ile rehidrate edilir. İmmünglobulinler, immün yetmezlik görülen vakalarda kullanılabilir (43).

### 2.3.2. Bakteriyel Gastroenterit Etkenleri

İshal, tüm dünyada ciddiyetini korumakla birlikte özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda ölüme sebebiyet veren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle alt yapı hizmetlerindeki eksiklikler, içme suyu ve gıda hijyenindeki yetersizlikler veya ihmaller, ishale seyreden hastalıkların önemli klinik tablolara yol açmaya devam etmesindeki önemli faktörlerdir.

İnsanlarda gastroenterit etkeni birçok bakteri vardır. Bunlar; patojen *E. coli* suşları, *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri, *Campylobacter* türleri, *Y. enterocolitica*, *V. cholera*, *C. difficile* ve *Aeromonas* türleridir.

Bunların patogenezi konakçıya ait faktörlere, bakterilerin virulans faktörlerine, epidemiyolojik ve coğrafik özelliklere göre farklılık gösterir.

#### 2.3.2.1. *Shigella* Türleri

*Shigella* türleri, *Enterobacteriaceae* ailesinin *Escherichiae* genusunda yer alan, Gram negatif, sporsuz, fakültatif anaerop, laktoz negatif, kapsülsüz, hareketsiz, çomak şeklinde mikroorganizmalardır. Klinikte hastalık meydana getiren 4 türü vardır. Bunlar biyokimyasal özelliklerine göre veya grup ve tip spesifik antijenlerle serolojik olarak ayrılabilirler: *S. dysenteriae* (Grup A, 13 serotip), *S. flexneri* (Grup B, 15 serotip), *S. boydii* (Grup C, 18 serotip) ve *S. sonnei* (Grup D, tek serotip)'dir. Bunlardan A, B, C grupları biyokimyasal özellikleri ile birbirine benzerler (44).

**Epidemiyoloji:** İnsanlar şigellanın tek doğal konağıdır. Bakteri dış ortam koşullarına oldukça dirençlidir, gün ışığından uzak nemli toprakta 9-12 ay canlı kalabilir. Suların klorlanmasına, antiseptiklere, güneş ışığına dirençsizdirler.

Dünya genelinde şigellozisin insidansı 1-5 yaş arası çocuklarda en yüksektir, fakat *S.dysenteriae* tip 1 epidemileri bütün yaş gruplarını etkiler. Bulaş yolu fekal oral yoldur. Yaz aylarında hastalığın görülme olasılığı yüksektir (44,45).

Endemik *Shigella*, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda bütün ishal ataklarının % 10'u kadarından ve ishale bağlı ölümlerin % 75'i kadarından sorumlu tutulmaktadır. *S. flexneri*, gelişmekte olan ülkelerde hiperendemik tür iken, *S. dysenteriae tip 1* gelişmiş ülkelerde epidemik ve endemik hastalıklardan sorumlu bulunmuştur. Sporadik, ortak kaynaktan köken alan salgınlarda ise *S. sonnei* (özellikle az pişmiş gıda, kontamine su tüketimi yoluyla hastalığa sebep olur) etken olarak saptanır. *S. sonnei* ile gelişen hastalık genellikle daha az ciddi seyreder. *S. boydii* ise ile olarak Hindistan'da tanımlanmıştır ve Hindistan dışında nadiren görülmüştür (44).

**Patogenez:** Şigella enfeksiyonu, genellikle intestinal mukozayla sınırlıdır. Şigellanın intestinal epitele kolonize olması ve invazyon kabiliyeti hastalık oluşumunda belirleyici faktördür. *S. dysenteriae* çoğaldığı ortama bir ekzotoksin salgılayan tek *Shigella*'dır.

Bu ekzotoksin bilinen diğer toksinler gibi protein yapıda, ısı, asit ve proteolitik fermentlere karşı dirençsiz, özel antijen yapısında ve organizmada kendisine özgü antitoksinler oluşan, formol karşısında anatoksin'e dönüşebilen bir madde olduğu yapılan araştırmalarca kanıtlanmıştır. Shiga toksin, enterotoksik, nörotoksik ve sitotoksik etkiye sahiptir ve kromozomal genlerce kodlanır. Enteretoksin ve/veya sitotoksin varlığı, kolon epitelinin nekrozu ve kolunun sitokin aracılı enflamasyonu patogenezin diğer önemli adımlarındandır. Hücresel invazyon ve enfeksiyonun yayılımı; hücre invazyonu, hücre içi çoğalma, hücre içi ve hücreler arası yayılma ve konak hücre ölümü olmak üzere dört evrede incelenebilir.

Şigellanın kolon epiteline ve lamina propria içerisine invazyonu başladıktan sonra kalın barsak ve kısmen ileumun son kısım mukozasında önce ödem, konjesyon, mukus salgılanması ve mikroabse oluşumu gerçekleşir. Takiben bunlar nekroze olarak ülserleşir. Bu ülserler, lökosit artıkları, fibrin, bakteri ve nekrotik mukoza parçalarından oluşan yalancı zarla kaplıdır. Sonuçta kolit ve mukozanın ülserasyonu ile kanlı, mukuslu ve ateşli ishal tablosu oluşur (44, 46).

**Klinik Bulgular:** *Shigella* spp. akut basilli dizanteriye (shigellos) neden olan mikroorganizmaların tipik örneğidir. İnkübasyon süresi 1-4 gündür, ancak *S. dysenteriae*'de bu süre 8 güne kadar sürebilir.

*Shigella*'nın vücuda alınmasıyla birlikte 24-48 saat içerisinde baş ağrısı, halsizlik, yüksek ateş, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi klinik tablonun oluşmasının ardından aniden başlayan ishal görülür.

Gaita hastalığının ilk başlarında bol miktarda ve sulu olabilir, ayrıca hafif seyirlidir ve kısa sürer. Sulu ishalin ardından ciddi karın ağrısı, tenesmus ve kanlı mukuslu, az ve sık dışkılama gibi basilli dizanterinin tipik klinik semptomları görülmeye başlanır. Gaitada az miktarda kan görülür, inflamasyondan dolayı mukus bulanıktır. Günde 7-12 kez dışkılama görülür, ciddi tablolarda bu durum günde 20 defaya kadar çıkabilir. Çocuklarda karın ağrısı şiddeti oldukça yüksektir, aşırı ıkınmaktan dolayı rektal prolapsus görülebilir. Hastalıkta semptomları çoğunlukla 5-7 gün içerisinde sekelsiz kendi kendine düzelir (44). Hastalığın ağır seyri yaşlılarda, bebeklerde ve immun sistemi baskılanmış kişilerde görülür ve komplikasyonlara neden olabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyonlu infantlarda komplikasyonlar görülebilir. Bunlar; hipovolemik şok, toksik megakolon, ileus, HÜS (yalnızca *S. dysenteriae* tip 1 ile ilişkili), rektal prolapsus, Reiter sendromu (*S. flexneri* ile ilişkili), artrit, meningismus, letarji, fulminant toksik ensefalopati konvülsiyonlar, konfüzyon, baş ağrısı, delirium, halüsinasyonlar ve ense sertliğidir (47).

**Tanı:** Gaitanın direk mikroskopisinde çok sayıda lökosit ve eritrosit saptanır. *Shigella* türlerinin gaitada üretilmesi için hızlı bir şekilde ve antibiyotik tedavisi başlamadan önce gaitanın çoğaltıcı, ayırteci besiyerlerine ekilmesi gereklidir (44). *Shigella*'lar genel kullanım besiyerlerinde kolay ürerler. Buyyunda homojen bulanıklık, jelozda yuvarlak hafif kabarık, düzgün yüzeyle saydam ve *E. coli* kolonilerine benzer koloniler yaparlar. Endo ve Eosin metilen blue (EMB) besiyerlerinde renksiz koloniler yaparlar, optimal 37 °C'de ürerlerse de üredikleri ısı sınırları geniştir (8-40 °C) (48).

**Tedavi:** Sıvı-elektrolit tedavisi esastır. Etkin antimikrobiyal tedavi ile 48 saat içerisinde semptomatik düzelme hızla gerçekleşir. Çeşitli antibiyotikler tedavi amacı ile kullanılır. Ampisilin ve trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-STZ) direncine tedavi planlanırken dikkat edilmelidir. Kinolon grubu antibiyotikler bir veya iki doz olarak kullanıldığında hafif veya orta ciddi hastalıkta yeterli iken, komplike dizanteri veya *S. dysenteriae* tip 1 enfeksiyonunda standart beş günlük tedavi tavsiye edilir.

Üçüncü jenerasyon sefalosporinler de tedavi seçenekleri arasındadır. *Shigella* suşlarının antibiyotiklere direnci giderek artmaktadır (49, 50).

### 2.3.2.2 *Salmonella* Türleri

*Salmonella* türleri Gram negatif, fakültatif anaerop, sporsuz, kapsülsüz, peritrih kirpikleriyle hareketli olan ve çomak şeklinde mikroorganizmalardır (*S. gallinarum* ve *S. pullorum* dışında). Gram negatif basil olan salmonellanın 2500'ün üzerinde serovarı vardır. İnsanda en sık rastlanan *S. choleraesuis*, *S. typhi* ve *S. enteritidis*'tir. Bu üç tür içinde en sık görülen *S. typhimurium*'dur. *Salmonella*'ların diğer *Enterobacteriaceae* üyelerine benzeyen yapıda antijenik özellikleri vardır. Somatik O, flajeller H ve yüzelsel Vi antijeni vardır. Somatik O ve flagellar H antijenleri serolojik olarak *Salmonella*'ların gruplandırılmasında kullanılır (51, 52).

**Epidemiyoloji:** Sadece insanlarda patojen olan tür *S. typhi*'dir ve *S. typhi*'nin tek rezervuarı insanlardır. Diğer salmonella türlerinin, rezervuarı evcil ve vahşi hayvanları kapsar ve oldukça geniş kapsamlıdır. *S. typhi* dışındaki salmonella enfeksiyonlarının salgınları sporadik veya yiyecek kaynaklıdır. Kümes hayvanları ve bunların ürünleri (özellikle yumurta), domuz ve sığır eti, çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle, salmonella salgınlarının ortaya çıktığı bilinmektedir. Portakal suyunun tüketiminden dolayı salmonella gastroenterit salgınları olduğu da bildirilmiştir (52-54).

**Patogenez:** Nontifoidal *Salmonella* türleri (en sık *S. enteritidis*) barsak mukoza hücrelerine tutunur ve barsak lümeninde çoğalır. Tipik olarak ileumun terminal bölümünü tutar. En sık yaşamın ilk bir yılı içinde görülür. Enterotoksin ile etki eder. Enterotoksini adenilar siklaz aktivasyonu ile diyareye neden olur. İnkübasyon periyodu 6-72 saattir ve sonrasında kramp tarzı karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, sulu ishal görülebilir (8).

**Klinik Bulgular:** *Salmonella*'ların neden olduğu klinik tablolar dört maddede incelenebilir (55-57):

- 1) Gastroenterit,
- 2) Tifo (enterik ateş),
- 3) Bakteriyemi
- 4) Asemptomatik taşıyıcılık

**Gastroenterit:** *Salmonella*'ların klinik tabloarı arasında en sık rastlananıdır. Gastroenteritin tipik klinik özelliği akut kendini sınırlandıran enterokolittir, ve hastalığın şiddeti hafiften ağıra doğru değişir. 6 saat-10 günlük (ortalama 24 saat) inkübasyon periyodu vardır. Gaita genellikle sulu, ancak kan, lökosit ve mukus görülebilir. Klinik semptomları arasında baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve kusma olabilir. Vakaların % 70'inde ateş görülür (58). Küçük çocuklarda sık, erişkinlerde ise nadiren kanlı ishal görülür. Klinik semptomlar çoğu zaman kendi kendine 2-7 gün içerisinde sekelsiz düzelir. Fakat bazen tekrarlayan veya uzayan ishaller meydana gelebilir. Ağır enfeksiyonlarda siyanoz, şok, hipotermi ve ölüm görülebilir (59).

**Tanı:** *Salmonella* enfeksiyonlarında mikrobiyolojik inceleme ile kesin tanı konur. Bakterinin izolasyonu kesin tanı koydurucudur ve hastalığın kaynağına dair yapılacak epidemiyolojik araştırmalar için büyük önemi taşır (60). Homojen hale getirilmiş gaita süspansiyonunda bir miktar çoğaltma besiyerine (Müller Kauffmann'ın tetrathionatlı besiyeri veya Selenit F besiyeri) ekilir. Bu besiyeri *Salmonella* bakterilerinin üremelerini kamçılıyıp *Escherichia*'ları üremesini yavaşlattığından *Salmonella*'nın elde edilmesini kolaylaştırır. Tek koloni yöntemi ekimi ile *Salmonella* ve *Shigella*'ların üremesini sağlayan ve Koliformları inhibe eden selektif besiyerlerinden SS (Salmonella-Shigella agar) ve deoxycholate citrate agar plaklarına ekim yapılır. Çoğaltma besiyerindeki ekimler 37 °C'de yaklaşık 8 saat bekletildikten sonra öze ile ayırtedici EMB, Mac Conkey ve Endo besiyerlerine ekim yapılır. *Salmonella*'lar laktozu fermente etmedikleri için Endo, Mc Conkey ve EMB'deki renksiz, SS ve deoxycholate citrate agardaki kuşku koloniler incelenir. Saf kültürler elde edilip identifikasyon yapılır (61).

**Tedavi:** *Salmonella* türünün neden olduğu gastroenteritlerde antibiyotik tedavisi tavsiye edilmemektedir. Bu tedavi yöntemi, ishal tablosunu azaltmamasının yanı sıra taşıyıcılığın uzamasına ve tekrar nüks etmesine neden olmaktadır. Ancak risk grubu hastalarında % 2-4 arasında bakteriyemi gelişebilmektedir.

Yaşlılarda (50 yaşın üzerinde) ve bir yaşın altındaki hastalarda, kanser ve AIDS'li hastalarda, lenfoproliferatif hastalıkta, transplant alıcılarında, eklem ve kemik protezi, hemoglobinopatili, dejeneratif eklem hastalığı ve kalp kapak hastalığı olan vakalarda ve kortikosteroid kullananlarda 10-14 gün antimikrobiyal tedavisi verilmelidir (62-64).

Tedavide TMP-SMZ, kinolonlar veya üçüncü kuşak sefalosporinler ilk tercih olmalıdır. Ülkemizde *Salmonella* türlerinde TMP-SMZ, kloramfenikol, ampisilin direnci başta olmakla birlikte siprofloksasin, seftazidim, seftriakson direnci bildirilmiştir (65).

*Salmonella* enfeksiyonu geçiren vakaların % 6 kadarı, iyileştikten sonrada ortalama üç ay boyunca gaitalarında mikroorganizmayı çıkarmaya devam ederler, % 0.2-0.6 oranında hastada ise taşıyıcılık bir yıldan fazla (kronik taşıyıcılık) sürer (66).

### **2.3.2.3. *Campylobacter* türleri**

*Campylobacter*'ler Gram negatif, 0.2-0.9 µm genişliğinde ve 0.5-5 µm uzunluğunda, sarmal veya S şeklinde kıvrık basil görünümünde mikroorganizmalardır. *C. hominis* istisna olarak kıvrık olmayıp düz görünümlü basil şeklindedir.

*Campylobacter*'ler uzun süre bekletilmiş kültürlerde veya havadan kontamine olması durumunda, Gram negatif basil veya kokobasil şeklini de alabilmektedirler (67). Katı besiyerlerinde yeni üretilmiş kolonilerle hazırlanan preparatlarda spiral veya flemantöz şekilde gözlemlenirken, bekletilmiş kültürlerde veya oksijenin yüksek olduğu ortamlarda kokoid “dormant” şekle dönüşebilirler. Kılıfsız flajellaları ile oldukça hızlı hareket ederler. Flagellalar polar veya bazı türlerde bipolardır. Faz-kontrast veya karanlık alan mikroskopunda incelenen taze preparatlarda tirbüşon şeklinde hızlı hareket etmeleri spesifiktir (68).

*Campylobacter*'ler çocukluk çağının gastroenteritlerinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli nedenlerindendir. İntestinal ve ekstraintestinal sistemde enfeksiyonlar oluşturlar.(69).

*Campylobacter* türlerinin balıca bulaşma yolları enfekte besin tüketimidir. *Campylobacter*'ler özellikle bazı kümes hayvanlarının gastrointestinal florasında bulunur ve bunların tüketilmesi ile enfekte olunur. *Campylobacter* spp. enfeksiyonlarında beş yaşından küçük olmak, cinsiyetin erkek olması, çiğ ya da az pişmiş et yenmesi, çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi, kontamine suların içilmesi, kümes hayvanları ve evcil hayvanlarla temas halinde olmak risk faktörleri arasındadır (70,71).

**Epidemiyoloji:** Bakteriyel kökenli diyarelerin yaklaşık % 15 kadarını oluşturur. Enfeksiyon kişiden kişiye yakın temasla ve kontamine olmuş su ve besinlerle bulaşır. Özellikle çiğ süt, mandra ürünleri ve peynir önemli bir bulaşma nedenidir. Hayvanlar, özellikle kümes hayvanları ve sığırlar, genellikle yiyeceklerle bulaşan hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen *C. jejuni* rezervuarlarıdır (72-74).

**Patogenez:** Gastrointestinal enfeksiyon sebebi *C. jejuni* ve *C. coli*'nin patogenezi halen tam olarak tanımlanamamıştır. *Campylobacter* türlerinin genomik yapılarının, yüksek düzeyde tür içi varyasyonlar göstermesi ve uygun hayvan modellerinin olmayışı virulansla ilgili faktörlerin tespitini zorlaştırmaktadır (75). Termofilik *Campylobacter* türlerinin barsaklarda kolonizasyonu ve invazyonu için 500 adedinin konak içine girmesi yeterlidir ancak diğer bakteri türlerinin oral yoldan enfeksiyon meydana getirebilmesi için yüzbinlerce bakterinin vücuda girmesi gerekir (76).

*Campylobacter*'ler fekal-oral yolla bulaştıktan sonra duyarlı kişilerde barsak epiteline kolonizasyon ile akut lokalize inflamatuvar cevaba yol açarlar.

Sekretuar ishal klinik tablosuna neden olan inflamatuvar cevap, kronik enfeksiyonlarda, epitel hücrelerinin tahribatının da eklenmesi ile hastalığın seyrini dizanterik forma dönüştürebilmektedir. *Campylobacter* suşunun virülansının ve konağın bakteriye olan duyarlılığının hastalığın seyri üzerinde etkisi vardır (76, 77). *Campylobacter*'ler kontamine gıdaların yenilmesi ve suların içilmesi ile mide asitinden etkilenmeden barsaklara geçerler. Barsaklardaki mikroorganizmalar penetrasyon yolu ile distal ileum ve kolon epitelini örten mukozaya kolonize olurlar. Barsak yüzeyine adezyonu gerçekleşen bu mikroorganizmalar, epitel hücreleri yıkıma uğratarak ve toksin üretimi yaparak direkt veya konakçıda inflamatuvar bir reaksiyon oluşturarak indirekt yolla bağırsaklarda malabsorbsiyona neden olurlar (78).

**Klinik Bulgular:** *Campylobacter* enfeksiyonlarının tümü hastalıkla son bulmamaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasında, barsaklara ulaşan patojenlerin sayısı, enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın virülans faktörü ve konağın bağışıklılık sistemi rol oynamaktadır (79).

İnkübasyon süresi 1-7 gündür. Bu fark barsaklara ulaşan patojenlerin sayısı ile ters orantılıdır. Enfeksiyonların klinik tablosu ortalama 2-4 gün içinde ortaya çıkmaktadır.

*C. jejuni* ve *C. coli*'nin enfeksiyonun erken dönemlerinde safrada kolonize olmasını ve çoğalmasını sağlayan içerdiği elongasyon faktörleri, ATP sentaz, ferritin gibi bazı proteinlerdir (80). *Campylobacter*'ler jejunum, ileum ve kolonun tamamında dokularda benzer hasarlara yol açarlar.

Patolojik incelemelerde barsak duvarı diffüz kanlı, ödemli ve eksüdatif enterit ile karakterizedir fakat bu incelemeler çoğunlukla şiddetli klinik seyri olan vakalarda yapılmaktadır (79).

*Campylobacter* enfeksiyonlarının ardından bakteri gelişmiş ülkelerde 2-3 hafta sonra gaita ile atılmaya devam eder, bu süre nadir olarak 3 aya kadar çıkabilir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu atılım süresi kısalmaktadır. Bu toplumun immünitésinin yüksekliğinin göstergesi olabilir (81).

**Tanı:** Gastroenteritli olgularda *Campylobacter* türlerinin izolasyonu için gaita ve rektal sürüntü örnekleri kullanılabilir (82). Gaita örneği alındıktan sonra iki saat içinde karanlık alan veya faz-kontrast mikroskobu ile incelendiğinde *Campylobacter*'lerin tipik küçük, sıçrayıcı hareketlerinin görülmesi ön tanıya yararlıdır. Bu test özellikle hastalığın akut fazında değerlidir. Aynı şekilde, gaita örneğinin Gram boyalı preparatında soluk pembe renkli, martı kanadı şeklinde bakterilerin görülmesi de hızlı tanı için önemlidir.

Direkt mikroskopi ile ilişkili bu yöntemlerin duyarlılığının % 50-75 olduğu belirtilmektedir. *Campylobacter* enteritlerinde olguların % 75'inde direkt mikroskobide eritrosit ve lökosit görüldüğü belirtilmektedir (81). *Campylobacter*'lerin izolasyonu için özel besiyerleri, mikroaerofilik şartlar ve ortamın ısısının uygun olması gerektirdiğinden rutin laboratuvarlarda üretilmeleri zordur. Kültür için seçici besiyerleri kullanılır ve mikroaerofilik şartlarda inkübe edilir. Gaita örneklerinden *Campylobacter* izolasyonu için çeşitli selektif besiyerleri geliştirilmiştir ve flora bakterilerinin üremelerini engellemek amacıyla besiyerlerinin içine antibiyotikli katkı maddesi eklenmektedir.

*Campylobacter*'lerin gaita ve rektal sürüntü gibi karışık floralı örneklerden izolasyonunda, Blood Agar Base No:2, Thiogycollate besiyeri, Brucella Agar, Columbia Agar, *Campylobacter* Agar Base gibi temel besiyerlerine antimikrobik kombinasyonları ve üremeyi arttırıcı çeşitli katkı maddeleri eklenerek hazırlanan seçici besiyerleri kullanılmaktadır (83, 84).

Gaita örnekleri eküviyonlu çubuk ile selektif besiyerlerine sürüldükten sonra plastik öze yardımı ile seyreltme yöntemiyle ekilir. Ekim yapıldıktan sonra sonra besiyerleri % 5 O<sub>2</sub>, % 10 CO<sub>2</sub> ve % 85 N<sub>2</sub> içeren mikroaerofil atmosferde 37 °C'de inkübe edilir.

*Campylobacter*'ler besiyerinde 24-48 saat inkübe edildikten sonra, gri/beyaz renkte, 0.3-0.5 mm çapında üreyen, hemoliz yapmayan özgül koloniler oluşturduğu görülürken, kömür tozu içeren besiyerinde 72-96 saat inkübe edildikten sonra grimsi renkte, 0.5 mm çapında, bazen metalik röfle veren düz yüzeyli fakat yayılma eğilimi gösterebilen gözle görülebilir koloniler oluşturur (85).

*Campylobacter*'ler tanımlamada gaita kültürü ve identifikasyon için yapılacak fenotipik testler hem zaman alıcı olması hem de özel koşul gerektirmeleri ve fenotipik değişime açık olmalarından dolayı dezavantajlıdır. *Campylobacter* türlerinin tanısında fenotipik testlerin dezavantajından dolayı moleküler teknikler de kullanılabilir (86). Moleküler teknikler içinde multipleks-PCR, nükleik asit çoğaltma yöntemini (NAA) baz alan PCR/Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), AFLP, mikroarray ile DNA dizi analizi ve PCR-hibridizasyon yöntemleri gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır (87).

**Tedavi:** *Campylobacter* enteritinde de sıvı ve elektrolit kayıplarının yerine konması, tedavinin esasını oluşturur. Kendi kendini sınırlayıcı bir enfeksiyondur ve antibiyotik tedavisi genellikle önerilmemektedir. Yüksek ateşi, kanlı ishali olan; gaitalama sayısı günde 10'un üzerinde veya ishali bir haftadan uzun süren olgularda antibiyotik tedavisi gerekebilir. *C. jejuni* ve *C. coli* suşları genel olarak makrolid grubu antibiyotiklere, kinolonlara, aminoglikozitlere, kloramfenikole ve tetrasikline duyarlıdır (88, 89).

#### 2.3.2.4. *Escherichia coli* Türleri

*Escherichia* cinsi, *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan, Gram negatif, tek veya çiftler halinde bulunan basillerdir. İsmi Theodora Escherich'den almıştır (90). *E. coli* fırsatçı bir patojendir, normal barsak florasında zorunlu anaerob bakterilerden daha az bulunmasına karşın gaita kültüründe en sık izole edilen bakteridir (91).

*E. coli*, peritriş kirpikleri sayesinde hareketli olan ortalama 2-6 µm eninde basillerdir. Aerobik koşullarda 37 °C'de inkübe edildiğinde, genel veya selektif besiyerlerinde üremeleri kolaydır. 1-2 µm çapında S şeklinde koloniler yaparlar.

Üreyebilmeleri 15-45 °C arasındadır. 44 °C'de de üreyebilme yetenekleri benzer birtakım bakterilerden (*Enterobacter* ve *Serratia*) ayırt edilmelerini sağlayan özellikleridir. Morfolojik olarak bağırsak patojenlerinin ayrımının yapıldığı EMB agarda veya MacConkey agarda izole edilirler. Birçok şekeri asit ve gaz yaparak parçalarlar. *E. coli* suşlarının % 90'ı laktoz pozitifken, bazıları (örneğin EIEC) laktoz negatiftir. *E. coli* türlerini diğer *Enterobacteriaceae* 'lerden ayırt edilebilmesini sağlayan en iyi test indol testidir, % 99 pozitifdir (90). *E. coli* kökenleri antijenik özelliklerine göre serolojik olarak serogrup ve serotiplerine ayrılır. "O" somatik antijenine göre serogruplarına, "H" kirpik antijenine göre serotiplerine ayrılır. O antijenleri lipopolisakkarit yapıda termostabil antijenlerdir. Yüksek sıcaklığa ve alkole direnç gösterirler fakat formole dayanıksızdırlar. *E. coli*'ler 170'den fazla O antijenine sahiptir. Hareketli kökenlerdeki H kirpik antijenleri protein yapıda, alkole dayanıksız ve termolabildir. 60'a yakın H antijeni belirlenmiştir (90).

**Patogeneze ve Klinik:** Bağırsak patojeninin ishale neden olup olmayacağını konak ve invazyon yapan mikroorganizmanın kendine has özellikleri belirler (92).

Bunun için ishale neden olan altı farklı *E. coli* tanımlanmıştır. 1. Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) [ya da Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)], 2. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), 3. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), 4. Enteroinvazif *E. coli* (EIEC), 5. Enteroagregatif *E. coli* (EAEC) ve 6. Diffüz Adherens *E. coli* (DAEC). Ancak bunlardan DAEC' in klinik önemi çok net bilinmemektedir (93-95).

**Enterohemorajik *E.coli* (EHEC):** Enterohemorajik *E.coli* suşları kanlı ishal ve hemolitik üremik sendromuna (HÜS) neden olurlar. EHEC suşları lizojen bir bakteriyofaj tarafından kodlanan, vero hücrelerine toksik etki gösteren, protein sentezini inhibe eden Shiga-toksin benzeri verotoksin salgırlar. En iyi bilinen EHEC serotipi vardır: O157:H7’dir (96, 97).

1982 yılında O’Brien ve arkadaşlarının bu verotoksin ile *S. dysenteriae* tip 1’in shiga-toksini arasındaki yakın homolojiyi göstermesiyle, bu mikroorganizma literatüre “shiga benzeri toksin üreten *E. coli* (STEC)” olarak geçmiştir (98). Toksin EF-2’yi inhibe edip protein sentezini engelleyerek etki gösterir.

EHEC, karın ağrısı ile beraber hafif başlayan sulu ishalden, ağır seyreden kanlı diyareye kadar değişebilen klinik tablolar meydana getirebilir. Ciddi bulguları olan vakalarda antibiyotiğe bağlı kolit ile karıştırılabilir. Hemorajik kolitin en çarpıcı özelliği hemolitik üremik sendrom gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir komplikasyona yol açabilmesidir (91). *Escherichia coli* O157:H7 ve diğer STEC serotipleri çoğunlukla az pişmiş etlerin tüketilmesi ile insanlara bulaşır, çünkü bu bakteri sığırların ve diğer ot obur hayvanların sindirim kanalı normal florasında bulunur. Diğer bulaş yolları ise sosis, çiğ süt, klorlanmamış çeşme suyu, elma şarabı ve çiğ sebzeler yoluyladır. O157 STEC, kişiden kişiye bulaş kolaydır, çünkü enfeksiyon dozu çok düşüktür (<200 cfu/ML); kişiden kişiye yayılma tarzında uzun süreli bakım veren merkezlerde, okullarda, kreşlerde ve kalabalık ailelerde salgınlar gözlenir (94, 99, 100).

**Enteropatojenik *E.coli* (EPEC):** Bütün dünyada nosokomiyal yenidoğan ve küçük çocuk ishal salgınlarının etkeni EPEC suşlarıdır. EPEC enfeksiyonuna büyük çocuk ve erişkinlerde ender rastlanır. Birçok gelişmiş ülkede 1940 ile 1960 yılları arasında yuvalarda küçük çocuk ishal salgınlarında saptanmış, fakat daha sonra görülme oranı azalmıştır (101).

Gelişmekte olan ülkelerde özellikle iki yaşın altındaki çocukları etkileyen primer akut ishal nedenidir. (102). EPEC izolatlarının gastroenterit mekanizması tam net değildir. EPEC izolatları villuslarla yapışma-bozulma yaparak absorpsiyonu bozar.

Bulaş fekal-oral yolla olup, kreşlerde kontamine yüzeyler ve ellerle temas, kontamine besinlerin tüketilmesi bulaşmaya neden olarak gösterilebilir. Yaz aylarında hastalık en üst seviyelerde görülür. İnkübasyon süresi kısa olup, 6-48 saat kadardır. Genellikle akut ishallere neden olur fakat küçük çocuklarda uzamış ishallere görülebilir. Gaita sulu ve mukusludur, kan ve lökosit içermez, nadiren karın ağrısı ve ateş görülebilir. Dehidretasyona neden olabilir (103).

**Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC):** Genelde anne sütünden sonra ek besin verilen küçük çocuklarda ve sık seyahat edenlerde ishal nedenidir (104). İnkübasyon süresi kısadır ve Gaita sulu kıvamdadır, kan, lökosit ve mukus içermez. Ateş ve kusma nadir görülür. İshal hafif ve kendini sınırlandıran özellikte olabileceği gibi koleraya özgü fazla gaitalama da görülebilir. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda en sık izole edilen bakteriyel enteropatojendir (105, 106).

ETEC suşları kolonizasyon faktör antijenleri (colonization factor antigens: CFA) olarak adlandırılan adezinler aracılığı ile ince barsak mukozasına tutunur. *E. coli*'ler normelde ince barsaklarda fazla sayıda bulunmazlar. CFA'lar temel olarak bakteri piluslarından meydana gelir. *E. coli* suşları 20'den fazla farklı pilusa sahiptir ve bunlar konak reseptörlerine spesifiktir. Her bir pilus için oluşan antikor o serotipe karşı koruyucudur ama diğerlerine karşı koruyuculuk sağlamaz. Bu nedenle çocuklar birden çok ETEC ishali geçirebilirler. Erişkinlerin, çocuk yaşlarda geçirdikleri ETEC ishalllerinden dolayı ileri yaşlarda bu bakteriye bağlı ishallere rastlanmadığı kabul edilmektedir.

İnce barsak mukozasına CFA aracılığı ile tutunmasının ardından ETEC suşları plazmidlerin kodladığı iki önemli toksini; ısıya duyarlı (heat-labile toksin: LT) ve ısıya dirençli (heat-stable toksin: ST) toksinleri salgılayarak ishale neden olurlar. ETEC suşlarının ST (% 35) salgılama oranları daha yüksektir, bazı suşlar iki toksini aynı anda salgılar, sadece LT salgılanma oranı ise daha azdır (92- 94, 107).

Labil toksin, *V. cholera* toksiniyle ilişkilidir, aminoasit dizilimleri % 80 benzerlik gösterir ve etki etme şekilleri aynıdır. Bu toksinler enzimatik aktivite gösteren bir A alt birimi ve buna bağlı beşli (pentamer) bir yapıda reseptör bağlayan bir B alt biriminden meydana gelir (A-B toksinleri).

LT konak hücreye B alt birimi ile bağlanır ve A alt birimi enterosit içine girerek adenil siklaz enzimini aktive eder. Hücre içi cAMP (siklik adenosin monofosfat)'nin artışı protein kinaz A'nın aktivasyonunu sağlar, bu da "kistik fibroz transmembran geçiş regülatörü (CFTR)" denilen bir molekülün fosforile ve aktive olmasını sağlar. Bu karmaşık zincirin devreye girmesi ile klorun aktif olarak salınımı, sodyum ve suyun pasif olarak bağırsak lümenine bol miktarda salınımı söz konusudur.

Stabil toksin ise tamamen değişik yapıya sahip bir moleküldür, toksik peptidaz ailesindendir. ST, guanilin reseptörü olan enterosit apikal membranında bulunan GTP (Guanozin trifosfat) az' a bağlanır. Sonuçta hücre içi GMP (Guanozin monofosfat) düzeyi artar ve bu kez protein kinaz G aktive olur, CFTR fosforilasyonu ve bağırsak lümenine elektrolit ve sıvı sekresyonu olur (92-94, 100, 107).

**Enteroinvazif *E. coli* (EIEC):** Kolon mukozası invazyonu, halsizlik, ateş, kramp, ve toksemi ile karakterizedir. Gaita suludur. Hastaların % 10 kadarında dizenteri görülür, kan ve mukus az miktardadır. Besin ve su kaynaklı salgınlar görülür (106). İnkübasyon periyodu 3-4 gündür. *Shigella* türleri gibi kalın barsak epitel hücreleri içerisinde çoğalma ve barsak epitel hücrelerini invaze etme kabiliyeti ile hücre ölümüne yol açar. Ancak farklı olarak shiga toksini üretmez. Bakterinin invazyon kapasitesini belirleyen, çeşitli dış membran proteinlerinin yapımını kodlayan plazmidlerdir ve EIEC ishal patogeneğinde rol oynayan bir veya daha fazla sekretuar enterotoksin vardır (108).

**Enteroagregatif *E. coli* (EAEC):** Enteroagregatif *E. coli*, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda endemik ve epidemik ishale, erişkinlerde ise seyahat ishali ve persistan ishale neden olur ve salgınlara sebebiyet verebilir. (109).

İnkübasyon periyodu ortalama 8-18 saattir. Gaita sulu ve mukusludur, kan ve lökosit içermez. Sekretuar tip ishale neden olur, ancak kronik ve inflamatuvar tablo da görülebilir. Klinik tablosunda karın ağrısı, kusma ve hafif ateş de olabilir (110). EAEC üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda enfekte vakaların üçte birinde ağır kanlı ishal görüldüğü bildirilmiştir (111).

EAEC, epitel hücrelerine iki farklı fenotipik özellikte, diffüz ve agregatif fenotip sergileyerek adhere olur. Hep-2 hücrelerine kümeler oluşturacak şekilde agregasyon gösterir. Bu agregasyonda kromozomal gen kontrolündeki fimbriyalar sorumludur. Patogenezin gerçek mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, invazyon özelliği plazmid kontrolündeki adezinler ve toksinler patogeneze katkıda bulunmaktadır. İnflamatuvar hücre olmaksızın görülen sulu gaitalamada akla getirilmesi gereken etkidir. Ancak, kommensal *E.coli*'lerden ayrımı güçtür. Hep-2 hücrelerine agregatif adherensin gösterilmesi, adherensten sorumlu genlerin DNA problemleri ile belirlenmesi ile tanımlanabilir (106, 112).

**Diffüz Adherens *E. coli* (DAEC):** DAEC, çoğu çalışmada iki haftadan daha uzun süren endemik pediatrik ishal etkeni olarak saptanmıştır. F1845 fimbriya olarak bilinen fimbriyal yapısı ile Hep-2 hücrelerine diffüz olarak adherens gösterir (112). DAEC'e bağlı gelişen ishalin patogenezi hakkında çok az şey bilinmektedir.

Bazı çalışmalar ishalleri hastalarda etken olarak DAEC suşlarını, asemptomatik kontrollerden daha sık saptarken, bazı çalışmalar ise fark olmadığını bildirmişlerdir. Ancak DAEC'e bağlı ishaller, infant çağından daha büyük çocuklarda etken olarak saptandığından, bu durum büyük olasılıkla yaş bağımlı duyarlılıktan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyon 1 ile 4-5 yaş arasında daha sıklıkla görülmektedir. Klinik olarak sulu, kansız ve fekal lökositlerin olmadığı ishale yol açar. HEp-2 hücrelerine diffüz adherens kalıbının gösterilmesi, DNA problemleri bakteriyi tanımlamada kullanılabilir (106).

**Tanı:** *E. coli* ishali tanısı, gaita kültüründe ve kültürün fenotipik ve genotipik tanımlanması ile konulur. Özellikle ishale neden olan *E. coli*'lerin tanımlanmasında immunoassay, moleküler tanı yöntemleri ve HEp-2 hücre adherans testi gibi spesifik testler kullanılır (113). EHEC hastalığa neden olan *E. coli* O157 için MacConkey Agara ekim yapılmalı ve sorbitol-negatif koloniler serotiplendirilme için saklanmalıdır (114).

Gerek kültür lizatlarından gerekse doğrudan gaita örneklerinden entero-toksinlerin araştırılması amacıyla ELİSA, koagülünasyon ve *E.coli* DNA'larının saptanması için DNA hibridizasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

Soyutlanan bakterilerin biyokimyasal özelliklerinin araştırılması için ticarete geliştirilmiş mikro yöntemler (Api, Enterotube vb.) ve bilgisayar programlı otomatik yöntemler bulunmakta olup güvenilir sonuçlar vermektedir.

**Tedavi ve korunma:** Tedavinin asıl amacı sıvı elektrolit tedavisidir. STEC' e bağlı ishallerde tedavinin amacı gastrointestinal sistem bulgularını sonlandırmak, HÜS gibi hayati tehlike oluşturan komplikasyonların tedavi edilmesi ve hastalarla temas halinde olan kişilere enfeksiyonun bulaşmaması için önlemler almaktır. Belirtilere yönelik destek tedavisi ve antibiyotik tedavisi düşünülür.

Korunmada en önemli yol hijyen kurallarına uymak ve güvenli gıda tüketimidir.

EPEC ishallerinde, bütün ishallerde olduğu gibi rehidratasyon tedavisi önemlidir.

EPEC enfeksiyonlarının hafif geçirilenlerinde antimikrobiyal tedaviye gerek duyulmaz. Antibiyotik tedavisi çoklu direnç gelişimine sebep olabilir. Kişiden kişiye bulaş el yıkama ile önlenir. Aşı çalışmaları devam etmektedir (90).

ETEC ishallerinde tedavinin amacı ORS ile hidrasyonun sağlanmasıdır. Enteropatejenlerin duyarlılık gösterdiği antibiyotiklerin ve hareketlerini yavaşlatıcı ilaçların verilmesi bulguların seyrini durdurur (90).

EIEC ishalinde rehidratasyon tedavisi yapılmalıdır. EIEC enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin enfeksiyon süresini azalttığı düşünülmektedir ancak antibiyotik kullanımından önce EHEC saf dışı bırakılmalıdır (90).

EAEC ve DAEC ishallerinde temel tedavi oral rehidratasyon tedavisidir. Bu bakteriler de EPEC kökenleri gibi birçok antibiyotiğe karşı direnç gösterirler. Korunma yolları henüz belirlenmemesine rağmen diğer *E. coli* enfeksiyonlarından korunmak için alınacak önlemler EAEC kökenleri için de geçerli olabilir (90).

### 2.3.2.5. *Yersinia enterocolitica*

*Yersinia enterocolitica*, *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesi olup Gram negatif, sporsuz, laktoz negatif, fakültatif anaerob bir basildir. Aslında hareketli olan mikroorganizmanın bu özelliği 22°C’ de saptanabilir, 37°C’ de hareketsizdirler. *Yersinia enterocolitica* 70’den fazla serotipi vardır. *Yersinia* türlerine bağlı ishallere, diğer bakteriyel ishallerle oranla daha az görülür (115). Soğuk havalarda daha iyi ürediklerinden dolayı ABD’nin kuzey bölgeleri ve Kuzey Avrupa ülkelerinde sık görülürler (116). İnkübasyon süresi 4-7 gündür ve bunun sonunda dizanteriform, emilim bozukluğu ya da sulu ishale neden olur. Gaitada sulu ve mukusludur, çoğu zaman lökosit ve kan içerir. İshalin aylarca sürmesine neden olabilir (117).

**Epidemiyoloji:** *Y. enterocolitica*, çeşitli memeliler (sığır, koyun, domuz, kedi ve köpeklerin) ve kemiricilerin gastrointestinal sisteminde bulunan bir mikroorganizmadır. Enfekte hayvanlar kronik taşıyıcı olma özelliğindedir ve çok sayıda basili atarak çevreyi, suyu ve süt ürünlerinin kontamine ederler. İnsanlara etkenin bulaşı, iyi pişirilmemiş et (özellikle domuz eti), yersinya ile kontamine gıda tüketimi ile olur.

Ayrıca enfekte evcil hayvan teması da bir diğer bulaş yoludur. *Yersinia* türlerinin 4 °C’de üreyebilmesi, buzdolabından saklansa bile et ve et ürünlerinin olası kaynak olabilmesini sağlamaktadır. Enfeksiyonları çocuk yaş grubunda, sonbahar ve kış aylarında daha sık görülmektedir (118). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yersinya izole edilen özelliklerin % 53’ünün pediatrik yaş grubunda olduğu belirtilmiştir (119).

**Patogenezi:** *Y. enterocolitica* genellikle vücuda gastrointestinal sistem yolu ile girer. Enfekte edici doz mililitrede  $10^8$ - $10^9$  organizmadır. İleum içerisindeki organizmalar mukozaya adhere olur ve enflamatuvar cevabı başlatır. Aynı zamanda mukozal hücreleri, peyer plaklarını ve makrofajları da istila ederler, buralarda hücre içi canlılıklarını korurlar ve çoğalmalarına devam ederler. Bu durum ciddi seyirli ishal, akut apandisit taklit eden abdominal ağrı ile sonlanır.

Peyer plaklarının nekrozu, ülseratif ileit, mezenterik adenit görülebilir. Yersinya kan transfüzyonu yolu ile de bulaşabilir (120).

**Klinik:** Çoğunlukla kontamine çiğ ve az pişmiş etler bulaş sebebidir. İnkübasyon süresi 4-7 gündür. İshal suludur. Gaita mukus, kan ve lökosit içerir. Bazen uzamış ishallere sebep olabilir. Klinik tablosunda karın ağrısı, ateş ve kusma ishalle birlikte görülebilir. Sağ alt kadranda karın ağrısı ile akut apandisiti taklit eder (117).

**Tanı:** *Y. enterocolitica* bakterileri kanlı agar, EMB, Endo Mac Conkey ve deoksikolat sitrat vb. besiyerlerinde ürerler. Kültür izolasyon amacı ile gereken gaita örnekleri agara ekilmeli ve 25 °C’de 24 saat süre ile inkübe edilmelidir (121). Kokobasil görünümünde çomakcılar olup 25 °C’deki kültürlerinde peritrih kirpikleri ile hareketlidirler, 37 °C’de üretildiklerinde ise hareketsizdirler. Jelozda düzgün S tibi hafif konveks, 1-2 mm çapında koloniler yaparlar.

Laktozu etkilemediğinden Endo, EMB besiyerlerinde renksiz, pembemsi, Mac Conkey’de renksiz veya sarımsı, deoksikolat sitrat agarda saydam koloniler oluştururlar (122).

**Tedavi:** *Yersinia enteritidis* ve mezenterik adenit genellikle antibiyotik tedavisi gerektirmez. İmmüno-compromize hastalarda sepsis, enfeksiyonun ekstraintestinal odağı, enterit tablosu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. *Y. enterocolitica* penisilin, ampisilin, birinci kuşak sefalosporinlere genellikle dirençli iken bir çok antibiyotikle ise başarılı bir şekilde tedavi etmek mümkündür (119).

#### 2.3.2.6. *Vibrio cholerae*

Kolera su ve besinlerle bulaşan, kolera vibriyonlarının enterotoksinleri ile meydana gelen, kusma ve ishal klinik tablosu; ağır şekillerinde sıvı ve elektrolit kaybına bağlı hemokonsantrasyon, hipovolemik şok, metabolitik asidoz gelişen, tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanan akut, spesifik bir enfeksiyon hastalığıdır. Endemi ve pandemilere yol açar (123, 124). *V. cholerae* hafif kıvrık (virgül şeklinde), Gram negatif, tek bir polar flajellası ile son derece hareketli, aerob bir basildir. Alkali ortamda, pH: 7.4-9.6 arasında kolaylıkla ürer. Aside son derece duyarlıdır (124).

*Vibrio cholerae* suşları somatik O antijenlerine göre sınıflandırılır. *V. cholerae* O1’in iki biyotipi (klasik ve El Tor) vardır. Kolera salgınlarına ve ağır ishal tablosuna neden olan *V. cholera* serogrupları O1 ve O139’dur (125).

**Epidemiyoloji:** Kolera bir insan enfeksiyonudur, ara konakçısı yoktur. İnsandan insana fekal oral yolla bulaşır. Koleralı hastalar, özellikle EL-Tor biyotipine bağlı olgularda enfeksiyonu belirtisiz geçirenler bulaştırmada önemli rol oynar (126). Epidemik kolera'nın vatanı Hindistan ve diğer güney Asya ülkeleridir. Burada her yıl salgınlar görülmekte ve bu bölgeden dünyaya yayılan pandemiler görülmektedir (124). *V. cholerae* sulara yaşamakta ve sulu ortamlar bu bakterilerin doğal çevresini oluşturmaktadır. Bu doğal ortamdam bakteri algilere, su kabuklularının kabuklarına ve zooplanktonlara yapışarak yaşamaktadır. Bu sulardan *V. cholerae* insanlara, içme sularını ve kullanma sularını kontamine ederek bulaşır (126).

**Patogenezi:** *V. cholera*'lar kromozomal DNA'nın kodladığı ısıya direnç göstermeyen toksin üretirler. Bu toksin adenilat siklaz aktivitesini tetikleyerek ve böylece siklik AMP yapımını katalize ederek gastrointestinal sistemde salınımı artırır. Salınan sıvının, alınandan çok daha fazla olması bol ve çok sulu ishallerin oluşumuna yol açar. Glukoza eşlenerek sağlanan su ve sodyum absorpsiyonu etkilenmez. Bulaş kontamine su veya çiğ tüketilen sebze ve meyvelerle olur (56, 127).

**Klinik Bulgular:** Kolera'nın inkübasyon süresi birkaç saatten 5 güne kadar değişir, ortalama 2-3 gündür. Kolera'nın klinik şekilleri asemptomatik taşıyıcılıktan ağır öldürücü tabloya kadar değişen spektrumdadır. Ağır şekilleri (kolera gravis) bir insanı en hızlı öldüren hastalıklardandır (126).

Kolera'nın ilk bulgular barsak hareketlerinin artması ile ilişkilidir. Hasta karnında dolgunluk ve gurultu hisseder, bunu yumuşak kıvamda bir gaitalama izler. Bu gaitalamadan sonra tipik, pirinç suyu görünümünde, ağrısız, kokusuz gaitalama olur. Dışkılama günde 10-15 ile 20-30 arasında olabilir, ağır olgularda gaitada kan da olabilir (123, 124).

**Tanı:** Kolera'nın özgül tanısı, kolera vibriyonunun gaita mikroskopisinde görülmesi ve kültürde üretilmesi ile konur. Taze gaitadan yaş preparat hazırlanarak faz kontrast veya karanlık alan mikroskopunda incelendiğinde, kolera basilleri çılgin hareketleri ile dikkat çeker, spesifik kolera basilleri polivian antiserumu lam-lamel arasındaki örneğe damlatıldığında hareket durur, bu teste immobilizasyon testi denir.

Kolera immobilizasyon testi salgınlar sırasında çabuk tanı için kullanışlıdır, salgın yoksa veya gaitası incelenen hasta salgının ilk olgusu ise mutlaka bakteriyi üretmek ve identifikasyonunu yapmak gerekir. Tanı için, kolera vibriyonu direk floresan mikroskopi ile de araştırılabilir (128).

Kültür için alınan örnekler alkali peptonlu su besiyerine alınıp 6-8 saat sonra inceleme ve pasajlar yapılır. Katı besiyeri olarak TCBS, Alkış besiyerlerine ekim yapılırken ishale neden olan diğerk patojen mikroorganizmalarında atlanmaması veya birlikte bulunması durumunun gözden kaçırılmaması için Deoxycholate sitrat agar, SS agar, EMB, Endo gibi besiyerlerine de ekimler yapılmalıdır. Kolera vibriyonları alkali jeloz ve alkali peptonlu agarda hafif bulanık, düzgün yüzeyli hafif gri mavimsi renkte 1-2 mm çapında kabarık, ortaları kırmızı, etrafı soluk görünümde dirler. Mavi-yeşil renkte olan TCBS besiyerinde kolera vibriyonları sarımsı renktedirler. Deoxycholate sitrat besiyerinde *Salmonella Shigella* kolonilerinden daha bulanık, küçük ve renksizdirler.

Besiyerlerinde üreyen şüpheli koliniler O grup1 antiserumu ile lam üzerinde aglütinasyon verip vermediğ i incelenir. Eğerk aglütinasyon görülürse tipe zel Ogawa ve İnaba antiserumları ile karşılaştırılır. Aynı zamanda bu şüpheli kolonilerden TSI ve alkali peptonlu suya ekimler yapılır. Alkali peptonda üreyen koloni pozitif, kolare kırmızısı testi pozitif, Voges Proskauer testi negatif, mannoz ve sakkaroz pozitif, arabinoz negatif özellikler gösteriyorsa kesin olarak kolera tanısı konulabilir (129).

**Tedavi:** Koleralı bir hastanın tedavisinin başarılı olması ancak kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin tekrar sağlanması ile mümkündür. WHO'nn önerisine göre, kolera şüpheli bir hastada yapılacak olanlar sırasıyla şöyledir.

1. Dehidratasyonun değerkendirilmesi
2. Rehidratasyonun sağlanması ve hastanın yakından izlenmesi. Hidrasyon durumunun değerkendirilmesi.
3. Hidrasyona devam edilmesi: İshal durana kadar kaybedilen sıvının yerine konması
4. Oral antibiyotik tedavisi
5. Hastaların ağızdan beslenmesi (130).

### 2.3.3. Paraziter Gastroenterit Etkenleri

Ülkemizde içinde bulunduğu tropikal ve subtropikal iklim kuşağı ülkelerinde, akut gastroenterit etkenleri içinde parazitler önemli bir yer tutmaktadır. Bağırsak protozoonlarından *Giardia intestinalis* ve *Entamoeba histolytica* ülkemizde en sık görülen akut gastroenterit etkeni parazitlerdir (131).

#### 2.3.3.1. *Entamoeba histolytica*

*E. histolytica*'nın sebep olduğu amibiyazis, paraziter bir enfeksiyondur ve bütün dünyada yaygın olarak görülür. Tropikal ve subtropikal bölgeler başta olmak üzere bütün dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (132). *E. histolytica*, insanlarda özellikle kalın bağırsağın çeperine girerek enfeksiyon oluşturur, bazende karaciğer, akciğer, beyin gibi diğer organlarda abseler oluşturur. *E. histolytica*'nın morfolojik olarak ayırt edilemeyen bir varyantı olan *E. dispar*'ın gerçekte *E. histolytica*'dan çok daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte *E. dispar*'ın apatojen olduğu kabul edilir (131).

*E. histolytica*'nın yaşam döngüsünde; trofozoit, prekist, kist, metakist ve metakistik trofozoit olmak üzere beş gelişim formu vardır. Trofozoit, büyüklüğü 10-60 µm arasında, ortalama 25 µm, olup şeffaf olan ektoplazması aniden çıkan eldiven parmağı şeklinde uzun psödopodlar oluşturur. Çekirdek ancak boyalı preparatlarda görülebilir. Trofozoitler bölünme, çoğalma ve invazyondan sorumludurlar. Kist şekillerinin büyüklükleri ortalama 12-15 µm arasındadır. Kitin içeren bir duvarla çevrilidir. Kistler dört çekirdekli olup glikojen ve kromatoid içerirler. Vejetatif şekilleri dakikalar-saatler içinde ölebilirler. Kesin konak insandır. Ara konağı yoktur (133).

**Epidemiyoloji:** *E. histolytica* enfeksiyonları bütün dünyada görülen çok yaygın bir enfeksiyondur. Bulaş yolu fekal-oraldır. İnsan rezervuarıdır. Bulaş için en önemli kaynak asemptomatik taşıyıcı insanlardır. Şekilli dışkılarla etrafa saçılan kistler, vücuda girip yutulduktan sonra alkali ince barsak ortamında açılır ve kolonu enfekte eden trofozoitleri oluşturur. Enfekte olan hastalar tedavi olamazlarda kist çıkarmaları bazen senelerce devam edebilir. İnkübasyon periyodu 1-4 hafta arasındadır, ancak bu aylarca ya da yıllarca sürebilme şeklinde değişkenlik gösterebilir (117).

**Patogenez:** Amipli dizanterinin oluşmasında; konağın direnci, amibin virulansı, sayısı, trofozoitleri tarafından salınan enzimler, enterotoksinler, sitotoksinler ve amibin dokuya teması ile ilgili hücre erimesi de önemlidir. *E. histolytica* konak hücresine yüzeyinde bulunan galaktoz bağlayan lektin aracılığıyla bağlanmaktadır.

*E. histolytica* trofozoitleri en çok kalın bağırsağa yerleşir. Besinlerle alınan kistler bağırsakta açılarak trofozoit forma geçerler. Kalın bağırsağa yerleşirken, mukoza kriptlerini istila ederek eritrositlerle beslenirler ve ülserler oluştururlar. Bağırsak duvarının ülserasyonu, amibik dizanteri klinik tablosuna neden olur. Trofozoitler kan yolu ile karaciğer, akciğer, safra kesesi, deri, plevra, beyin, idrar yolları ve üreme organlarına giderek yerleşir ve bu organlarda apse oluşumuna yol açabilirler (133).

**Klinik Bulgular:** Çoğu zaman sulu gaita şeklinde başlayan amipli dizanteri olgularında invazyon gerçekleşirse, karın ağrısı, tenesmus ve kanlı ishal görülür. Gaitada eritrosit görülür fakat trofozoitler lökositleri parçaladıkları için genel olarak çok fazla lökosit görülmez. Kolonda ilerleyici tutulma, toksik megakolon, fulminan kolit, kolon ve perianal bölge ülserasyonu ve nadiren de perforasyona yol açabilir. (134, 135).

**Tanı:** Bağırsak amebiasisi tanısında gaitanın makroskopik muayenesi, mikroskopik inceleme kadar önemlidir. Gaitanın görünüşü, kıvamı, kan ve mukus ihtiva edip etmediği (ağaç çileği görünümü), günde kaç kez gaitalama yapıldığı tanıda büyük anlam taşır. Gaita örneklerinden serum fizyolojik ve lugolle hazırlanan preparatlar mikroskop altında incelenerek trofozoit ve kist aranır. Klasik ve yaygın olarak *E. histolytica* tanısı mikroskopik tanı ile konmaktadır. Sadece kistlerin görülmesi aktif enfeksiyona işaret etmez. Serolojik tanı yöntemi olarak; İndirekt hemaglutinasyon (IHA), Kontr Immun Elektroforez (CIE), Geldiffuzyon testleri ve ELISA testlerinden yararlanılır (132, 133).

**Tedavi ve Korunma:** Amöbiyazın tedavisinde kist, trofozoit veya hem kist hemde trofozoit formlarına etkili olan antiparaziter ilaçlar kullanılmaktadır. Çocuk yaş grubu hastalarda metranidazol 50 mg/kg/gün, ornidazol ise 25 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Semptomlu olgularda tedaviye trimetoprim-sulfametaksazol eklenmektedir (10-50 mg/kg/gün) (131).

Amöbiyaz bildirimi zorunlu hastalıklardandır. Hasta ve kist taşıyıcıları tedavi edilmeli, gaitanın kontrolü, kişisel hijyen, içme ve kullanma sularını bulaştan korumak başlıca korunma tedbirleridir (133).

### 2.3.3.2. Giardia lamblia

*Giardia* türleri, dünyada yaygın olarak görülen, özellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda endemik ve epidemik diyarelere neden olan bir intestinal protozoondur (136).

İnsanları enfekte eden tür *G. intestinalis*; *G. lamblia*, *G. duodenalis* olarak da bilinir. Bu kamçılı bağırsak protozoonunun tüm dünyada, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde çok yaygın olduğu görülmektedir (131).

*G. lamblia*'nın trofozoit ve kist olmak üzere iki formu vardır. Trofozoit ve jetatif formu olup hareket eden, beslenen, çoğalan ve hastalık tablosunu oluşturan formudur. Kist ise, konaklar arası bulaşmada rol oynar. Trofozoit formu armut biçiminde, 9-21 x 5-15 µm boyutlarında, 2-4 µm kalınlığındadır. Hücre yapısı; bir orta cisim, dört çift kamçı ile bir emici diskten meydana gelir.

Emici disklerin yardımı ile kendini hücrelerin yüzeyine tespit eder ve uzunlamasına ikiye bölünerek çoğalır. Kamçılar hareket etmede ve yapışmada önemli rol oynar. 7-10 µm eninde ve 11-14 µm boyunda olan kistler oval yapıdadır. Olgun kistte 4 nükleus bulunur ve bunlar çok defa bir uçta toplanmıştır. Kistler dış şartlara oldukça dirençlidirler. *Giardia intestinalis*'in evrimi için ara konaklara gereksinimi yoktur. Enfeksiyon ağız yoluyla kistlerin alınması ile bulaşır (137).

**Epidemiyoloji:** Giardiyaz hastalığı tüm dünyada yaygınlık gösterir. Gelişmiş ülkelerde hastalığın prevelansı nadir olarak % 7'yi bulurken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 25-30'u bulmaktadır. *G. lamblia* bulguları asemptomatiktir. Kontamine su kaynakları salgınları tetikler. *G. lamblia* kistleri klorlanma ve ultraviyole ile dezenfeksiyona nispeten direnç gösterir. Gaita yoluyla kistin vücuttan çıkma süresi değişkenlik gösterir, bazen aylarca sürebilir. Enfekte kişiler, kistleri gaita yoluyla çıkarmaya devam ettikleri sürece bulaşıcılık olasılığı vardır. İnkübasyon periyodu 1-4 haftadır (138).

**Patogenez:** *G. intestinalis*'in patojen etkisi parazitin virulansına, alınan parazit sayısına, kişinin yaşına ve bağışık yanıtı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Enfeksiyon için 10-25 kistin sindirim yoluyla alınması yeterlidir. Bulaşık yiyecek ve içeceklerle, kirli parmaklarla ağızdan alınan olgun kistler mideden bozulmadan geçerek duodenuma ulaşırlar. Trofozoitler kistten çıkıp hemen ikiye bölünüp, emici diskleri sayesinde duodenum ve jejunum mukozasına adezyon gerçekleştirirler. Çok hızlı çoğalan trofozoitler ishalleri gaitalarla doğrudan dışarıya atılırlar.

Dış ortama atılan trofozoitler kısa bir süre içerisinde bozunurlar. Trofozoitler başka biri tarafında direk alınsa bile mide asidine dayanıklı olmadıkları için hastalık oluşturmazlar. Ancak kist formu dış ortamlara dayanıklı olduğu için bu şekilde ortamda bulunan parazit ağız yoluyla alınmasından sonra başka bir bireyi enfekte edebilir. Mukozaya tutunan parazit mekanik tahriş yapar. Parazitin metabolik artıkları ya da ölen parazitlerin emilmesi sonucu sindirim fizyolojisi bozulur.

Epitel hücreleri üzerine yerleşen parazit yağ, yağda eriyen vitaminlerin emilimini engeller (Vitamin A, folik asit, glikoz, laktoz ve Vitamin B12 emilimi). Villuslarda kısalma meydana gelir. Toksik-allerjik etkiler oluşur. Duodenumda yapısal bozukluk, safra yollarında inflamasyon ve sarılık gelişebilir (131, 139).

**Klinik Bulgular:** Yetişkinler ve büyük çocuklar genellikle *G. intestinalis*'i semptomsuz olarak taşımaktadırlar. İnkübasyon süresi 1-2 haftadır. Semptomatik giardiasis; diyare, kramp tarzında karın ağrısı, şişkinlik ve gaz belirtilerinin ani olarak ortaya ortaya çıkması ile kendini gösterir. Halsizlik, bulantı, iştahsızlık ve gaz yakınması olabilir. Kusma, ateş ve tenezm daha nadir görülür. Diyare başlangıçta fişkirir tarzda ve suludur, sonra mukuslu, yağlı (steatore) ve kötü kokulu hale gelir. Kan ve müküs içermez (131, 139).

**Tanı:** Makroskopik olarak gaita örneği yumuşak, pis kokulu, camcı macunu görüntüsünde veya tamamen normal kıvamdadır. Giardiyazlı hastaların şekilli gaitalarında parazitlerin kist formu, ishalleri olguların gaitalarında ise trofozoit formunun direkt mikroskobide görülmesiyle kesin tanı koyulabilir. Bu nedenle mikroskopik inceleme rutin tanıda önemlidir. Ancak hastaların gaitalarında düzenli olarak giardia görülmediğinden ardışık gaita incelemesi önerilmektedir.

Lugolle hazırlanmış preparatlarda kistlerin içyapısı daha belirginleşir. Duodenum sıvısının incelenmesinde tanıda faydalıdır. Bu amaçla Enterotest uygulanabilir. İndirekt tanıda immunodiffüzyon, IFAT ve ELISA'dan yararlanılarak antikor araştırılabilir (139, 140).

#### 2.3.4. Antibiyotiğe Bağlı İshaller

Antibiyotiğe bağlı ishallerin % 15-25'inde etken *Clostridium difficile*'dir, bunların bir kısmında infeksiyon kendini sınırlayan ishal şeklinde seyrederken bir kısmında psödomembranöz kolite kadar gidebilmektedir. Psödomembranöz formun % 99'undan *C. difficile* sorumludur (141).

Gram pozitif, zorunlu anaerop, sporlu bir bakteri olan *C. difficile*, hazırlanan preparatlarda iri basiller olarak gözlenir.

*C. difficile*, iki tür toksin üretirimi yaparak hastalık meydana getirir. Bunlar; toksin A ve B'dir. İnsan izolatlarının % 25'inde toksin üretmezler, bu nedenle bakterinin hastalıklardan sorumlu olduğunu söylemek için izolasyon yeterli değildir; bakterinin toksijenik olduğunu göstermek gerekir (142).

**Epidemiyoloji:** Erişkinlerin % 3-5'nin normal barsak florasında, yenidoğanlarda ise % 60-70'inin florasında *C. difficile* bulunur (141). Yeni doğanda yüksek oranda bulunan bakteri toksin üretmesine rağmen çoğunlukla hastalığa yol açmamaktadır. Bunun nedeni yenidoğan da barsak hücreleri, muhtemelen toksin etkisine duyarlı değildir. Enfeksiyon sıklıkla orta ve ileri yaşlarda, immün düşkün hastalarda görülmektedir (143).

Hospitalizasyon *C. difficile* kolonizasyonu için en önemli risk faktörüdür. Bu hastaların % 70'inde çoğunlukla ishal gelişmektedir (144, 145).

**Patogenez:** Hastalık esas olarak toksin etkisine bağlıdır. Barsakta kolonize olan toksijenik *C. difficile*'nin infeksiyonu oluşturması barsak florasının diğer üyelerinin baskılanması gerekir. Antibiyotik kullanımı sonucu bir çok antibiyotiğe dirençli *C. difficile* aşırı çoğalarak  $10^4$ - $10^6$  cfu/gr, gaita sayısına ulaşmakta ve toksin salınımı barsak hücrelerini etkilemeye başlamaktadır (146).

*C. difficile*'nin ürettiği toksin A enterotoksin, toksin B ise sitotoksin olarak bilinir. Her iki toksin de hücre membranlarına bağlanıp nekroz, hemoraji ve inflamasyona sebep olurlar. Bunun sonunda barsak lümenine sıvı ile birlikte protein sızması olur; kolera ve benzeri toksinlerden farklı olarak ishal, toksin etkisi ile harap olan mukoza hücrelerinin sıvı absorpsiyonunu kontrol edememelerine bağlıdır (143, 146).

**Klinik Bulgular:** *C. difficile* asemptomatik taşıyıcılıktan kolite dek değişebilen hastalık tablosuna neden olabilir (141, 142). Semptomatik olgularda enfeksiyon bulgularından 6 hafta öncesine kadar gidebilen antibiyotik kullanımı öyküsü vardır. Antibiyotik kullanımı ile genel olarak 4-9 gün sonra, çok fazla sulu ya da mukoid yapıda, yeşil renkli, kötü kokan bir ishal başlar. Kramp tarzında karın ağrısı buna eşlik eder. Gaita bazen kanlı olabilir; gaitada lökosit, olguların % 30-50'sinde vardır. Yüksek ateş, aşırı karın hassasiyeti, lökositoz bulguları masum bir ishalden koliti düşündürür (144).

**Tanı:** *C. difficile* enfeksiyonlarının tanısında gaita, endoskopi ve biyopsi örnekleri kullanılabilir. Örneklerden kültür ile bakteriyi izole etmek mümkündür, ancak esas olan toksin belirlenmesidir (146-148).

**Tedavi:** Antibiyotik kullanımı sırasında ishal gelişen hasta, mümkünse bu kullanımı durdurmalıdır; orta veya hafif şiddette ishali olan hastaların çoğu destekleyici tedavi ile 1 haftada düzelirler. Ağır olgularda ya da sorumlu antibiyotiğin (başta oral vankomisin) kullanımının zorunlu olduğu hallerde *C. difficile*'ye yönelik antimikrobiyal tedavi verilmelidir (142).

## 2.4. İshalde Laboratuvar Tanısı

### A) Rutin kan tetkikleri

İshalli hastalarda tam kan sayımı tanı için rutinde uygulanan bir yöntem olmasa da, lökositoz ve sola kayma *Shigella*, *Salmonella* türleri, *C. jejuni* ve EIEC'nin neden olduğu basilli dizanteri için tanıya yardımcı olur, aynı zamanda ishalle seyreden enterik ateş olgularında karaciğer enzimlerinin yükselmesi de sistemik enfeksiyon tanısı açısından önemlidir.

## B) Gaitanın makroskopik ve mikroskopik incelenmesi

Gaitanın makroskopik olarak da incelenmesinin çeşitli yararları vardır. Herşeyden önce hastanın gerçekten ishali var mı onu gözle görüp saptamak mümkün olur. İshalin kanlı, mukuslu, pürülan veya sulu olduğunun değerlendirilmesi etkenin tahmininde ilk fikri verir. Gaitanın mikroskopik olarak incelenmesi ise tanı için erken değerlendirme açısından son derece önemlidir. Gaita hemen incelemeye alınmalıdır. Gaitanın değişik yerlerinden öze ile alınan bir parça örnek lam üzerine serum fizyolojik damlatılarak mikroskopta incelenir.

Gaita sulu, kanlı ve mukuslu ise incelenecek örnek mukuslu kısmından alınmalıdır. Hazırlanan taze preparatlarda parazit yumurtalarını, hareketli, flagelli ve kirpikli protozoa ve kistlerini, mantar elemanlarını, eritrosit ve iltihap hücrelerini görülebilir.

Rektal sürüntü veya gaita yaymasının % 1'lik sulu fuksin ile boyanması halinde S, C veya martı kanadı şeklinde bakterilerin görülmesi *C. jejuni* gastroenteriti için bir ipucu olabilir (149).

**Gaitada lökosit varsa**, etken barsak duvarına invazyon ile hastalık yapan bir bakteri (EIEC, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* türleri) olabilir. *C. difficile*'ye bağlı kolit olgularında % 50 gaitada lökosit görülür (150).

**Gaitada lökosit yoksa**, viral gastroenteritler, enterotoksijenik bakteriyel ishaller (ETEC, *V.cholerae*,...) ve paraziter ishaller düşünülür. *Salmonella* taşıyıcılarının gaitasında da lökosit görülmez (151).

## C) Gaita Kültürü:

Enfeksiyöz ishallerden sorumlu olan bir çok bakterinin gaitadan izolasyonu için özel besiyerlerinin kullanılması gerekir. Kültür için alınan örnekler uygun ortamlarda taşınmalı ve mümkünse hemen çalışılmalıdır.

Rutin kültürlerde genel olarak *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Yersinia* patojenleri araştırılır. Gaita kültürü özel durumlarda başka mikroorganizmaları araştırmaya yönelik de yapılır (152). Örneğin bir toplu besin zehirlenmesinde hastalarda kanlı diyare varsa *E. coli* O157:H7 için; salgın zamanı veya endemik yere seyahat ve deniz ürünü ile besin zehirlenmesi söz konusu ise *V. cholera* için kültür yapılır.

#### **D) Serolojik Tanı:**

Enfeksiyöz ishallerde genellikle serolojik tanının fazla yeri yoktur. Fakat bazı durumlarda faydalı olabilir. *Salmonella* O antijenlerine karşı antikor titresinin ölçülmesinin tanısal değeri tartışmalıdır. *Salmonella* gastroenteritlerinden daha çok sistemik enfeksiyonlarında tanı için yardımcı olabilir.

Ancak hastaların bir kısmında titrenin geç yükselmesi, *salmonella* ve diğer enterobakterler arasındaki çapraz reaksiyonlar nedeniyle *salmonella* enfeksiyonuna bağlı olmayan titre artışları yanıltıcı olabilir. İkinci kez bakmada titrenin 4 kat artışı anlamlı kabul edilebilir. İnderkt hemaglutinasyon testi amebiyaz tanısını yanı sıra aktif intestinal enfeksiyonda da tanıya yardımcı olabilir (153).

#### **E) Toksin ve Antijen Araştırılması:**

ELISA ile *C. difficile*'nin salgıladığı toksin A ve B araştırılabilir. Anız zamana toksin B hücre kültürlerindeki toksik etki ile de gösterilebilir. Lateks aglutinasyon testi ile ise toksinejik olmayan suşlar ve *Clostridium*'un diğer türlerinde salınan bir protein saptanmaktadır. Lateks aglutinasyon hızlı ve ucuz bir yöntem olmasının yanı sıra özgüllüğünün düşük olması sebebi ile *C. difficile* 'nin tanısında yalnızca bir tarama testi olarak kullanılmaktadır.

### **2.5. İshalde Tedavi**

Viral ve bakteriyel akut gastroenteritlerin tedavisinin temel amacı sıvı elektrolit replasmanıdır. Hastalığın klinik tablosu sonucu ortaya çıkan hafif ve orta dehidrasyonda ORS tedavisi tercih edilir.

Oral tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda şokta veya ciddi elektrolit dengesizliği olan çocuklara intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalıdır.

Bakteriyel gastroenterit görülen vakaların çoğu antibiyotik kullanımına ihtiyaç duyulmadan kendiliğinden iyileşir. Antibiyotik kullanımı ishal vakalarının çok az bir kısmında (% 5-10) gereksinimdir.

Antimikrobiyal tedavi hastalığın süresinin uzaması, taşıyıcılığın ve morbiditenin artması ile ilişkilidir. *Salmonella* spp. enterokolitlerinde antibiyotikler taşıyıcılığı ve hastalığın nüksünü artırır, fakat uygun endikasyonlarda kullanılırlar. Antimikrobiyal ilaçlar HÜS riskini arttırabileceğinden EHEC olduğu düşünülen vakalarda kullanılmaz. Bu komplikasyon *E. coli* O157:H7 için antibiyotik tedavisi almış % 50 çocukta rapor edilmiştir ve antibiyotik kullanımının HÜS gelişme riskini % 13.4-17.7 kat artırdığı tahmin edilmektedir (154). Antimikrobiyal tedavi *Salmonella* spp. (endikasyon varlığında), *Shigella* spp., *C. jejuni*, *C. difficile*, *V. cholerae* türleri, *E. histolytica* ve *G. intestinalis* ile ilişkili ishal olgularında yarar sağlayabilir. Patojenler için uygun antimikrobiyal belirlenirken direnç sıklığı unutulmamalı ve antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.

İshalin önlenmesi ve tedavi edilmesinde en hızlı ilerleyen ilaçlardan biri de probiyotiklerdir. *Lactobacillus rhamnosus* GG en çok araştırılması yapılan probiyotiktir. Barsaklarda geçici olarak kolonize olurlar. Çocuklarda ve erişkinlerde ishalin tedavi edilmesinde *Lactobacillus* GG'nin etkinliği çalışmalarla gösterilmiştir (155, 156).

### 3.MATERYAL ve METOD

15.02.2015-31.05.2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesinin Mikrobiyoloji Laboratuvarına, gaita kültürü yapılması amacıyla çeşitli polikliniklerden gönderilen 115 örnek çalışmaya dahil edildi.

Gelen örnekler ilk olarak direk mikroskopi ile incelendi. Kültür amacı ile Selenit-F, Eosin metilen blue agar (EMB), Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) ve % 5'lik koyun kanlı agarlara ekim yapıldı. Bakteri tanımlamasında Phoenix (Becton-Dickinson, USA) bakteri tanımlama cihazı kullanıldı. Multipleks PCR ile BD Max (Becton-Dickinson, USA) cihazında *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve *Shiga toksin* varlığı araştırıldı.

Çalışma öncesinde araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09.02.2015 tarihinde 2015/46 karar numarası ile onay alındı (Bkz. Ek).

#### 3.1.Direk Mikroskopi

Gaita örnekleri laboratuvara ulaştığında 30 dakika içinde incelemeye alındı. Gaita örneğinin değişik yerlerinden öze ile alınan küçük bir parça, lam üzerine daha önceden damlatılan 1 damla % 0.9'luk NaCl ile karıştırılarak süspansiyon haline getirildi. Lamel kapatılarak hazırlanan preparat 10 x ve 40 x objektifle ışık mikroskobunda incelendi.

#### 3.2.Kültür

Gaita örnekleri enterik patojenlerin izolasyonu için önce seçici bir besiyerine ekildi. Bu amaç için Selenit-F kullanıldı. Plastik öze ile Selenit-F besiyerine 1-2 gr kadar özellikle gaitanın sulu ve varsa kanlı, müküslü alanından alınarak süspanse edildi. 4-6 saat 37 °C'de bekletildi.

Daha sonra EMB agar, kanlı agar ve XLD agara tek koloni ekimi yapıldı.16-24 saat normal atmosferik koşullarda 37°C'de enkübe edildi ve sürenin sonunda değerlendirildi.

### 3.2.1. Kültür İçin Kullanılan Besi Yerleri

#### a. BBL Selenit- F Broth;

1 Litre Saf Su için Yaklaşık Formül

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| ▪ Kazeinin Pankreatik Dijesti | 5 gr  |
| ▪ Laktoz                      | 4 gr  |
| ▪ Sodyum Selenit              | 4 gr  |
| ▪ Sodyum Fosfat               | 10 gr |

Besiyeri 121°C’de 15 dakika steril edilerek, steril tüplere aseptik olarak döküldü. Tüpler oda ısısına geldikten sonra +4°C’de muhafaza edildi.

#### b. Kanlı Agar (BD/Germany); % 5 koyun kanlı agar kullanıldı.

1 Litre Saf Su için Yaklaşık Formül

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| ▪ Kazeinin Pankreatik Dijesti       | 12 gr   |
| ▪ Hayvan Dokularının Peptik Dijesti | 5 gr    |
| ▪ Maya Ekstraktı                    | 3 gr    |
| ▪ Sığır Eti Ekstraktı               | 3 gr    |
| ▪ Mısır Nişastası                   | 1 gr    |
| ▪ Sodyum Klorür                     | 5 gr    |
| ▪ Agar                              | 13.5 gr |

Defibrinleştirilmiş koyun kanı % 5 içermekte olup, pH aralığı  $7.3 \pm 0.2$ ’dir.

#### c. Eosin Metilen Blue Agar (EMB) (BD/Germany);

1 Litre Saf Su için Yaklaşık Formül

|                                                          |         |
|----------------------------------------------------------|---------|
| ▪ Jelatinin Pankreatik Dijesti                           | 10 gr   |
| ▪ Laktoz                                                 | 5 gr    |
| ▪ Sükroz                                                 | 5 gr    |
| ▪ Dipotasyum Fosfat                                      | 2 gr    |
| ▪ Agar                                                   | 13.5 gr |
| ▪ Eosin Y                                                | 0.4 gr  |
| ▪ Metilen Mavisi 0.065 ve pH aralığı $7.2 \pm 0.2$ ’dir. |         |

**d. Xylose Lysine Deoxycholate Agar (XLD) (BD/Germany);**

1 Litre Saf Su için Formül

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| ▪ Ksiloz                | 3.5 gr  |
| ▪ L-Lizin               | 5 gr    |
| ▪ Laktoz                | 7.5 gr  |
| ▪ Sükroz                | 7.5 gr  |
| ▪ Sodyum Klorür         | 5 gr    |
| ▪ Maya Ekstraktı        | 3 gr    |
| ▪ Fenol Kırmızısı       | 0.08 gr |
| ▪ Sodyum Desoksikolat   | 2.5 gr  |
| ▪ Sodyum Tiyosülfat     | 6.8 gr  |
| ▪ Ferrik Amonyum Sitrat | 0.8 gr  |
| ▪ Agar                  | 13.5 gr |
| ▪ pH 7.4 +/- 0.2        |         |

**3.2.2. Bakterilerin Tanımlanması**

**a. Konvansiyonel yöntemler**

**Gram boyama:** 1 Litre için Yaklaşık Formül;

Kristal Viyole (Birincil boya);

|                  |        |
|------------------|--------|
| ▪ Kristal Viyole | 3 gr   |
| ▪ İzopropanol    | 50 mL  |
| ▪ Etanol/Metanol | 50 mL  |
| ▪ Distile Su     | 900 mL |

Gram İyot (Lugol- Mordan);

|                    |        |
|--------------------|--------|
| ▪ İyot Kristalleri | 3.3 gr |
| ▪ Potasyum İyodür  | 6.6 gr |
| ▪ Distile Su       | 1 L    |

Sulu Fuksin (Karşıt Boya);

|                   |         |
|-------------------|---------|
| ▪ Bazik Fuksin    | 0.08 gr |
| ▪ Fenol           | 2.6 gr  |
| ▪ İzopropil Alkol | 4.5 mL  |
| ▪ Distile Su      | 993 mL  |

Gram boyama yapmak için hazırlanan preparatlar kristal viyole boyasında 1 dakika bekletildi, su ile kristal viyole uzaklaştırıldıktan sonra iyot- lugol çözeltisinde 1-2 dakika bekletildi ve iyot lugol de su ile uzaklaştırıldıktan sonra etil alkol de 10-15 saniye kadar bekletildi, su ile yıkanıp karşıt boya olan sulu fuksin 20-30 saniye bekletildi. Boyanan preparatlar immersiyeon yağı ile x100'lük objektifte incelendi.

**Katalaz:** Bir lam üzerine hazırlanan % 3'lük hidrojen peroksitten ( $H_2O_2$ ) birkaç damla damlatıldı. Şüpheli koloniden öze yardımı ile alınan örnek lam üzerinde hidrojen peroksit ile karıştırıldı. Gaz kabarcıkları gözlenmesi durumunda test pozitif kabul edildi

**BD Triple sugar iron agar:** 1 Litre Saf Su için Formül;

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| ▪ Kazeinin Pankreatik Dijesti       | 10 gr    |
| ▪ Hayvan Dokularının Peptik Dijesti | 10 gr    |
| ▪ Sodyum Klorür                     | 5 gr     |
| ▪ Laktoz                            | 10 gr    |
| ▪ Sükroz                            | 10 gr    |
| ▪ Glikoz                            | 1 gr     |
| ▪ Ferröz Amonyum Sülfat             | 0.2 gr   |
| ▪ Sodyum Tiyosülfat                 | 0.2 gr   |
| ▪ Fenol Kırmızısı                   | 0.025 gr |
| ▪ Agar                              | 13 gr    |
| ▪ pH 7.3 ± 0.2                      |          |

Şüpheli koloniler bir öze yardımı ile besiyerine inoküle edildi. Aerobik atmosferde 35-37 °C'de 18 - 24 saat inkübe edildi.

**BBL Urea Agar: 1 Litre Saf Su için Formül;**

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| ▪ Jelatinin Pankreatik Dijesti | 1 gr     |
| ▪ Dekstroz                     | 1 gr     |
| ▪ Sodyum Klorür                | 5 gr     |
| ▪ Potasyum Fosfat              | 2 gr     |
| ▪ Üre                          | 20 gr    |
| ▪ Fenol Kırmızısı              | 0.012 gr |
| ▪ Agar                         | 15 gr    |

Steril öze kullanılarak tek düşmüş koloniden üre agarın yatık yüzeyine sürülerek ekim yapıldı. Aerobik koşullarda 35-37 °C’de 18-24 saat inkübe edildi.

**BBL Simmons Citrate Agar: 1 Litre Saf Su için Formül;**

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| ▪ Amonyum Dihidrojen Fosfat | 1 gr    |
| ▪ Dipotasyum Fosfat         | 1 gr    |
| ▪ Sodyum Klorür             | 5 gr    |
| ▪ Sodyum Sitrat             | 2 gr    |
| ▪ Magnezyum Sülfat          | 0,2 gr  |
| ▪ Agar                      | 15 gr   |
| ▪ Bromtimol Mavisi          | 0,08 gr |

Saf külterden öze yardımı ile alınan bakteri kolonisi tüpteki Simmon’s sitrat agarın yatık yüzeyine ekim yapıldı. Aerobik koşullarda 37 °C’de 2-7 gün inkübasyona bırakıldı.

**b. Otomatize sistem (Phoenix) ile tanımlama**

Phoenix, bakteri ve mayaların tür düzeyinde tanımlamasını ve antibiyogram yapılmasını sağlayan, geniş bir veri tabanına sahip, tam otomatize bir sistemdir. Mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılan panellerde, organizmanın kimliğini belirlemek için bir dizi geleneksel, kromojenik ve fluorojenik biyokimyasal test kullanır. Tanımlamada Phoenix (ID) panelleri kullanıldı. ID liyofilize polistiren yapıdadır. Phoenix paneli, 51 kuyucuklu ID tarafından oluşur.

ID tarafı, kurutulmuş biyokimyasal sübstratlar ve 2 floresan kontrol kuyucuğu bulunur. Cihazda inkübasyon 35 °C’de yapılmaktadır. İnkübasyon süresince cihaz, panelleri periyodik olarak test eder. Kuyucuklarda meydana gelmiş olan biyokimyasal reaksiyonlar veya bulanıklık otomatik olarak her 20 dakikada bir test ederek o etken için veriler sistemin işlemcisinde toplanır. Reaksiyonların tamamlanmasının ardından veri tabanındaki bilgilerle kıyaslayarak bakteriler cins ve tür düzeyinde tanımlanmış olur. Kullanılan paneldeki biyokimyasal içerik Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** Gram Negatif bakterileri tanımlamada kullanılan biyokimyasal reaktifler

|    |                              |    |                       |
|----|------------------------------|----|-----------------------|
| 1  | l-Fenilalanin-Amc            | 24 | l-Prolin-Na           |
| 2  | 4Mu-N-Asetil-Bd-Glikozaminid | 25 | Gama-l-Glutamil-Na    |
| 3  | l-Glutamik Asit-Amc          | 26 | Bis (pnp) Fosfat      |
| 4  | l-Triptofan-Amc              | 27 | Pnp-Bd-Glikozid       |
| 5  | l-Piroglutamik Asit-Amc      | 28 | Beta-Alloz            |
| 6  | l-Prolin-Amc                 | 29 | N-Asetil-Galaktozamin |
| 7  | l-Arginin-Amc                | 30 | N-Asetil-Glikozamin   |
| 8  | Arginin-Arginin-Amc          | 31 | Sorbitol              |
| 9  | Glisin-Amc                   | 32 | Sükroz                |
| 10 | l-Lökin-Amc                  | 33 | Galakturonik asit     |
| 11 | Lizin-Alanin-Amc             | 34 | Maltuloz              |
| 12 | Glutaril-Glisin-Arginin-Amc  | 35 | l-Ramnoz              |
| 13 | Glisin-Prolin-Amc            | 36 | Beta-Gentiobioz       |
| 14 | Kolistin                     | 37 | Dekstroz              |
| 15 | Polimiksin b                 | 38 | D-Galaktoz            |
| 16 | D-Mannitol                   | 39 | D-Fruktoz             |
| 17 | Sitrat                       | 40 | D-Glukonik asit       |
| 18 | Asetat                       | 41 | D-Melibiyoz           |
| 19 | Adonitol                     | 42 | l-Arabinoz            |
| 20 | Malonat                      | 43 | Metil-B-Glikozid      |
| 21 | Alfa-Ketoglutarik Asit       | 44 | Ornitin               |
| 22 | Tiglik Asit                  | 45 | Üre                   |
| 23 | Floresan Pozitif Kontrolü    | 46 | Eskülin               |

Polivalan antiserum (Difco Salmonella-Shigella Antisera Poly / Becton-Dickinson, USA) kullanılarak *Salmonella* ve *Shigella* olarak tanımlanan suşların doğrulaması yapıldı.

### 3.3. Multipleks PCR

Testin çalışılmasında BD Max Enterik bakteriyel panel kullanıldı.

#### BD MAX™ Enterik Bakteriyel Paneli

BD MAX™ Enterik Bakteriyel Paneli, BD MAX™ Sistemi üzerinde yapılan enterik patojenlerin doğrudan kalitatif tespiti ve ayırt edilmesi için kullanılan otomatik in vitro bir tanı testidir.

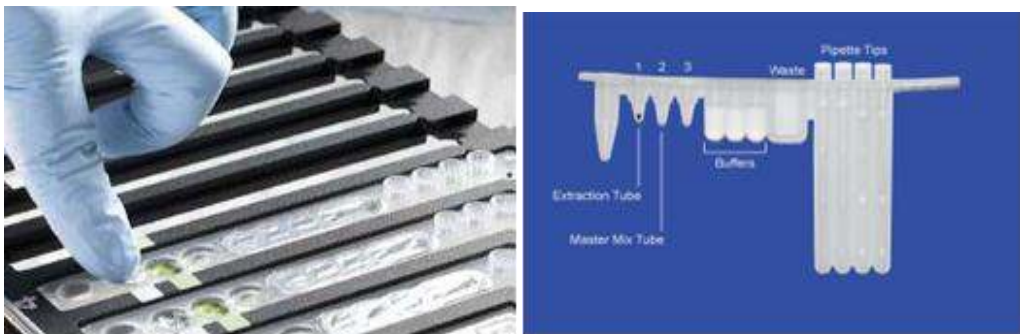
BD MAX Enterik Bakteriyel Paneli aşağıdaki bakterilerin nükleik asitlerini tanımlar:

- *Salmonella* spp.
- *Campylobacter* spp. (*jejuni* ve *coli*)
- *Shigella* spp. / Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)
- Shiga toksin 1 (*stx* 1) / Shiga toksin 2 (*stx* 2)

Test direk gaita örneğinden çalışıldı. Test *SpaO* amplikasyon *Campylobacter* spesifik *tuf* gen dizisinin ve *STX* 1 / *STX* 2 için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak yapıldı.

#### Çalışma Prosedürü:

- Gerekli miktardaki BD MAX Enterik Bakteriyel Paneli aparatları hazırlanır.
- Koruyucu poşetlerden örnek sayısına göre Extraction tüpleri ve Master mix tüpleri çıkarılır.
- Rack'lar üzerinde yer alan bölmelere Extraction tüpleri ve Master mix tüpleri yerlerine oturtturulacak şekilde üstlerinden bastırılır (Resim 3.1).



**Resim 3.1.** Rack'ların üzerinde yer alan bölmelere tüplerin yerleştirilmesi

- Çalışmaya dahil edilen gaita örnekleri bir öze yardımı ile BD MAX Sample Buffer Tube (SBT) içerisine karıştırılır. Homojenlik sağlamak için tüp vortekslenir.
- Her bir örnek için ayrı bir tüp hazırlanır.
- Hazırlanan aparatlar BD Max Enteric Bacterial Panel yazılımının bulunduğu bilgisayarda barkod taraması yapılarak bilgiler cihaza yüklenir.
- Gerekli sayıdaki BD Max PCR kartuşları, BD Max sistemine Resim 3.2'deki gibi yerleştirilir.



**Resim 3.2.** PCR kartuşlarının cihaza yerleştirilmesi

- Her PCR kartuş çalışması için, BD Max sistemi otomatik pozisyonu ve sırayı seçer.
- Rack'lar Şekil 3.3'de ki gibi BD Max sistemine yerleştirilir.



**Resim 3.3.** Rack'ların cihaza yerleştirilmesi

- BD Max sistem kapağı kapatılır ve çalışma başlatılır.
- Çalışma her bir örnek için ortalama 2 saat sürmektedir.

### 3.4. İstatistik Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) Paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları verilmiştir. Bunların yanı sıra sayısal olmayan değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi uygulanmıştır. İkili değişkenlerin sayısal verilerle karşılaştırılmasında Bağımsız Değişkenler t-testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar %95 ( $P < 0,05$ ) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



## 4. BULGULAR

Çalışma süresince laboratuvarımıza gaita kültürü amacıyla gönderilen 115 gaita örneği çalışmaya alındı. Örneklerin direk mikroskopik incelemesinde parazit saptanan örnekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın, 53'ü (% 46) kadın, 62'si (% 54) erkek idi. Hastalar 0-79 yaş arasında, yaş ortalaması 27.7 olarak bulundu.

Örneklerin geldiği kliniklere göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların geldiği kliniklere göre dağılımı

| KLİNİK           | SAYI (%)   |
|------------------|------------|
| Pediatric        | 44 (38.3)  |
| Gastroenteroloji | 17 (14.8)  |
| Hematoloji       | 29 (25.2)  |
| Büyük acil       | 9 (7.8)    |
| Çocuk acil       | 6 (5.2)    |
| Diğer            | 10 (8.7)   |
| <b>Toplam</b>    | <b>115</b> |

Hastaların 50'sinin (% 43.5) (44 pediatri+ 6 pediatrik acil) çocuk yaş grubu hastalar olduğu tespit edildi.

### 4.1. Direk Mikroskopik İnceleme Sonucu Bulguları

Hastaların direk mikroskopisinde 35'inde (% 30.4) her sahada 3 ve üzerinde lökosit saptandı. Lökosit saptanma oranları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Direk Mikroskopide saptanan lökosit sayısı

| Lökosit sayısı/<br>Mikroskopik saha | Sayı (%)  |
|-------------------------------------|-----------|
| 3-4                                 | 17 (48.6) |
| 5-10                                | 13 (37.1) |
| >10                                 | 5 (14.3)  |
| <b>Toplam</b>                       | 35        |

Hastaların 80'inde (% 69.6) lökosit saptanmamış, 35'inde (% 30.4) ise  $\geq 3$  lökosit saptanmıştır.

#### 4.2. Kültür İle Saptanan Bulgular

Kültür ile 10 (% 8.7) hastada enterik bir patojen saptanırken, 105 (% 91.3) hastada bakteriyel herhangi bir enteropatojen tespit edilmedi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Bakteriyel enteropatojenlerin kültür sonuçları

| Bakteri                 | Sayı (%)   |
|-------------------------|------------|
| <i>Salmonella group</i> | 7 (6.1)    |
| <i>Shigella</i>         | 3 (2.6)    |
| Normal flora            | 105 (91.3) |
| <b>Toplam</b>           | 115        |

Hastaların 105'inde bir patojen saptanmayıp normal flora olarak değerlendirildi.

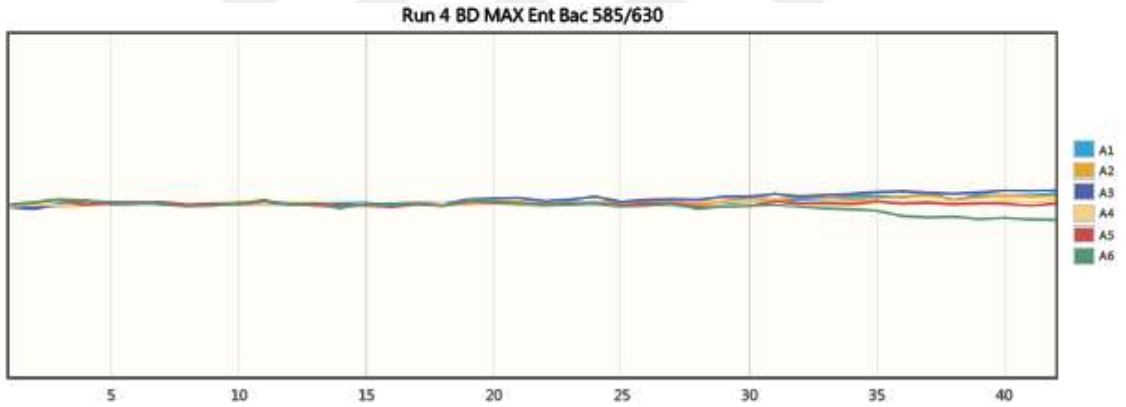
#### 4.3. PCR ile saptanan bulgular

Çalışmaya dahil edilen örneklerin PCR sonuçlarında 15 (% 13.1)'inde bir patojen etken saptandı. Tablo 4.4'de PCR sonucu saptanan bakteriler gösterilmiştir.

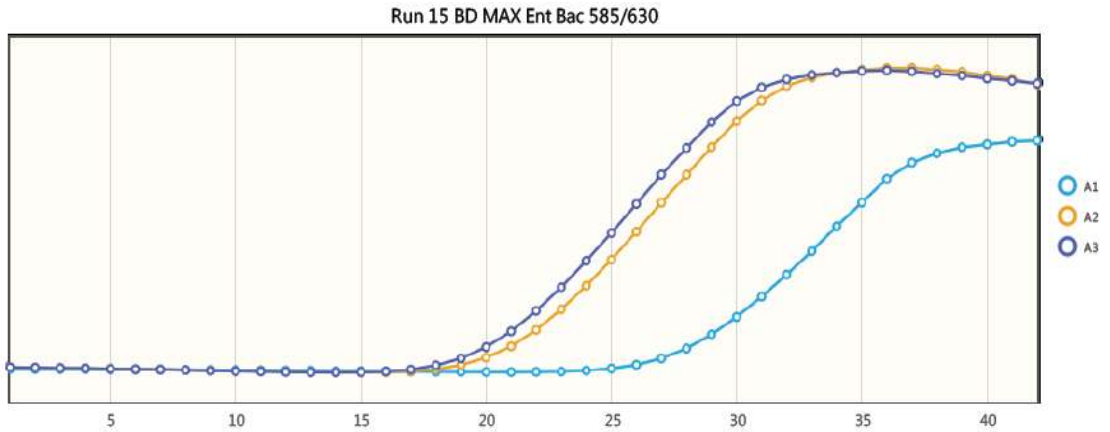
**Tablo 4.4.** Multipleks PCR sonucunda saptanan bakteriler

| Bakteri                    | Sayı (%)   |
|----------------------------|------------|
| <i>Salmonella</i> spp.     | 7 (6.1)    |
| <i>Shigella</i> spp.       | 4 (3.5)    |
| <i>Camphylobacter</i> spp. | 4 (3.5)    |
| Patojen saptanmayan        | 100 (86.9) |
| <b>Toplam</b>              | <b>115</b> |

BD MAX Enterik Bakteriyel Panelinde çalışılan muptipleks PCR sonuçları negatiflik ve pozitiflik sonuçları grafiklerde gösterilmiştir (Şekil 4.1-2.).



**Şekil 4.1.** BD MAX Enterik Bakteriyel Paneli negatiflik grafiği



**Şekil 4.2.** BD MAX Enterik Bakteriyel Paneli pozitiflik grafiği

*Camphylobacter* saptanan 4 örnekte kültür sonucu normal flora olarak değerlendirildi. Kültür ve PCR ile *Salmonella*'ların tümü saptanırken, 1 *Shigella* izolatu kültürde saptanmadı. Kültür yöntemleri ile tespit edilen toplam 3 *Shigella* izolatının polivalan antiserumla yapılan doğrulamasında, 2'si (% 66.7) *Shigella sonnei* (grup D), 1'i (% 33.3) *Shigella flexneri* (grup B) olarak saptandı.

#### 4.4. Saptanan Bulguların Değerlendirilmesi

Etkenlerin yaşlara göre dağılımı Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Saptanan etkenlerin yaşa göre dağılımı

| Yaş   | <i>Salmonella</i> | <i>Shigella</i> | <i>Camphylobacter</i> |
|-------|-------------------|-----------------|-----------------------|
| 0-1   | -                 | 1               | -                     |
| 1-10  | 4                 | 3               | -                     |
| 10-18 | 2                 | -               | 1                     |
| 19-60 | -                 | -               | 3                     |
| >60   | 1                 | -               | -                     |

Yaş dağılımı göz önüne alındığında pediatrik yaş grubunda daha fazla etken saptandığı bulundu. Saptanan patojenlerin 11'i (% 73.3) 18 yaşından küçük hastalardan saptandı.

Saptanan bulguların tümünün değerlendirilmesi Tablo 4.6' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Saptanan bütün bulgular

| Bakteri                       | Lökosit | Kültür | PCR |
|-------------------------------|---------|--------|-----|
| <i>Salmonella</i><br>(n:7)    | 7       | 7      | 7   |
| <i>Shigella</i><br>(n:4)      | 4       | 3      | 4   |
| <i>Camphlobacter</i><br>(n:4) | 4       | -      | 4   |

PCR baz alınırsa *Salmonella* için kültürün özgüllüğü ve duyarlılığı % 100, *Shigella* için sırasıyla özgüllük % 100 ve duyarlılık % 80 olarak bulundu. *Camphylobacter* için seçici ve ayırtedici besiyeri kullanılmadığından özgüllük ve duyarlılık hesaplanmadı.

Lökosit varlığı saptanan 15 örnekten bir enterik patojen saptanırken, 20 örnekten patojen saptanmadı. Multipleks PCR ile saptanan örneklerin 15'inde de lökosit varlığı gözlemlendiğinden lökosit özgüllüğü % 100 olarak bulundu. Viral ve paraziter etkenler araştırılmadığından duyarlılık hesaplanmadı.



## 5. TARTIŞMA

Bulaşıcı hastalıklar az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. İshal ile seyreden hastalıklar tüm dünyada en sık rastlanan solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer alan bulaşıcı hastalıklardır (157). Alt yapı kaynaklarının yetersizliği ve buna bağlı olarak, güvenli olmayan su ve gıda kaynakları özellikle oral-fekal bulaşı olan tüm hastalıklar için en önemli risk faktörüdür. Geri kalmış veya az gelişmiş ülkelerdeki eğitim eksikliği ve bunun sonucu olan hijyenik ve yaşam alışkanlıkları göz önüne alındığında, bu hastalıkların sık rastlanması kaçınılmaz hale gelmektedir.

Gastroenteritler, özellikle çocukluk döneminde başta olmak üzere su, elektrolit kaybının bir sonucu olarak önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. İshalli hastalılar 1980'lerde her yıl 5 milyondan fazla çocuğun ölümüne sebep olmakta iken, günümüzde bu sayı 3 milyona indirgenmiştir (158, 159). İshal nedeni olan birçok etken için ne etkin bir aktif ne de pasif bağışıklama prosedürleri olmadığından bu azalmada, kuşkusuz tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler rol oynamaktadır. Bununla beraber Dünyanın hala yarısından fazlasının başta Afrika ve Asya ülkelerinin büyük bir çoğunluğunda olduğu gibi güvenli su kaynaklarının olmadığı, hala bu coğrafyalarda ciddi epidemilerin yaşandığı (Hindistan'da *V. cholerae* O139 Bengay suşu gibi) ve aslında epidemiyolojik verilerin genelde gelişmiş ülkelere ait veriler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut gastroenteritlerde çocukların, özellikle de 5 yaşın altındaki çocukların en fazla problem yaşanan hasta grubu olduğu gözlenmektedir (3). Ağızdan gıda ve su alınamaması, ishal ve eğer eşlik eden kusma da varsa sıvı ve elektrolit kaybı kısa sürede hipovolemik şok tablosu ile dolaşimsal bozukluklara, nörolojik komplikasyonlara ve hemokonsatrasyona bağlı birçok sistemik komplikasyonun oluşmasına neden olabilir.

Enfeksiyöz gastroenteritler viral, bakteriyel veya paraziter etkenler ile oluşabilir. İshale neden olan enfeksiyöz etkenlerin görülme sıklığı hastaların yaşı, yaşadıkları coğrafi bölgeler, sosyoekonomik etkenler ve mevsimlere göre farklılık göstermektedir. Virusların (% 50-70), ishal etkeni olarak özellikle gelişmiş ülkelerde çocuklarda en sık rastlanan etkenler olduğu bildirilmektedir (160). Akut gastroenterit vakalarının ortalama % 10-20'sinden ise bakteriler sorumludur (22).

Etken ne olursa olsun gastroenteritlerde temel tedavi prensibi kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin ivedilikle replasmanıdır. Bu konuda tüm doktorların hemfikir olduğu söylenebilir. Genelde tedavi yaklaşımlarında yaşanan farklılık özellikle etkene spesifik ilaç kullanılması ile ilgili konuda yaşanmaktadır. Parazitlerin neden olduğu gastroenteritlerde antiparaziter ilaçların kullanılması kaçınılmazdır. Ancak viral etkenler ve çoğu bakteriyel etkenle oluşan gastroenteritlerde etkene yönelik ilaç kullanılması gerekmemektedir. Bu nedenle de gerek klinik bulgular gerekse laboratuvar verileri ile etkenler saptanmalıdır. Bu çalışmada hastanemizde saptanan bakteriyel gastroenterit etkenlerinin irdelenmesi amacıyla planlanmıştır.

Etkenlerin çok çeşitli olması nedeni ile rutinde kullanılan tanı testleri ile hepsi belirlenememekte ve bu bağlı olarak akut gastroenteritlerin sağaltımında oldukça yaygın ampirik antibiyotik kullanımı söz konusu olmaktadır. Endikasyon olmayan durumlarda gereksiz antibiyotik kullanımı hem ekonomik kayba hem de dirençli kökenlerin seçilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle gastroenteritlerde etkenin ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonucuna göre tedavinin belirlenmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmasının yanı sıra antibiyotik kullanım politikasını belirleyeceğinden önem taşımaktadır (161).

Bakteriyel gastroenteritler ülkemizde ve benzer iklim koşullarına sahip diğer ülkelerde genellikle yaz aylarında sık görülürler. Hijyen koşullarının kötü olması, içme sularının kirlilik durumu, kanalizasyon sisteminin kötü olması ve genel olarak halkın sosyoekonomik düzeyinin düşük olması bakteriyel gastroenteritlere zemin hazırlamaktadır.

İshalle ilişkili bakteriyel ajanlar; *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Campylobacter* türleri, *C. difficile*, *E. coli*, *Aeromonas* türleri, *V. cholera* ve *Y. enterocolitica*’dır (162).

Ülkemizde yapılan sağlık araştırması 2012 verilerine göre ishal prevalansı coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermekle beraber kırsal kesimlerde % 28.8, kentsel yaşamda ise % 27.5 olarak bildirilmektedir. Adana’da yapılan bir araştırmada ishal prevalansı % 10.1, Konya’da % 12.8 ve Gaziantep’te 1995’de Haziran-Temmuz ayları arasında yapılan başka bir araştırmada ise % 22.9 olarak bulunmuştur (163, 164-166).

Yaptığımız çalışmada klasik ve moleküler tanı yöntemleri birlikte kullanılarak ishaller hastaların % 13.1'ünde (15 hasta) akut gastroenterit etkeni olan en az bir bakteriyel enteropatojen tespit edildi. Çalışmanın yapılmış olduğu periyot Şubat- Mayıs gibi soğuk aylara denk gelmiş olmasının etken izolasyonunun azalmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda en sıklıkla *Salmonella* (% 6.1), *Shigella* (% 3.5) ve *Campylobacter* (% 3.5) bulunmuştur.

*Campylobacter* ishallerinin dünyada görülme sıklığı % 1-35 olarak bildirilmekle birlikte, *Shigella* ve *Salmonella* gastroenteritlerinden 2-7 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir (167). Yapılan bir araştırmada Filistin'de 150 ishaller hastanın gaitası bakteriyolojik ve parazitolojik açıdan incelenmeye alınmıştır. Bakteriyolojik incelemeler sonunda örneklerin 3'ünde *Salmonella* spp., 6'sında *Shigella* spp., 6'sında *E. coli* O157:H7 görülürken, *C. jejuni/coli*'ye rastlanamamıştır (168).

Maltezeu ve ark. (169) 32 gaita örneği ile yaptıkları çalışmada 10 *Campylobacter*, 12 *Salmonella*, 1 *Shigella*, 9 *Aeromonas* ve 6 *E. coli* izolatu saptamıştır. Abu Elamren ve ark. (170) 2007 yılında, değerlendirdikleri 150 gaita örneğinden % 6 *Shigella*, % 4.7 *Campylobacter*, % 2 *Salmonella*, % 4.7 *E. coli* O157:H7 izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Aslında çalışmalarda farklı sonuçların olmasının en önemli nedeni, klinik seyirdeki ciddiyet ve hastaneye başvurma gerekliliğidir. Genellikle kendi kendini sınırlayan gastroenteritlerde bir sağlık kuruluşuna başvurmak ya da spesifik etkenin saptanması için kültür istemek yolu sık tercih edilmemektedir. *Salmonella*, *Shigella* türü enterik patojenlerin antibiyotiklere duyarlı olduğu da göz önüne alındığında hastaların almış oldukları non-spesifik antibiyotikler de izolasyon oranlarını etkilemektedir. Çalışmamızda hastaların demografik bilgilerine ulaşılmış, ancak hastalar görülmediğinden bu gibi faktörler sorgulanmamıştır.

Kulkarni ve ark. (171) kültür yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada, 343 gaita örneğinde 17 *Campylobacter* (ortalama % 5) izole edebilmiştir. *Campylobacter* tanısında kültür "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Klasik kültür yöntemlerinde bakteri izolasyonları için 4-6 günlük bir süreye ihtiyaç duyulması tanıda alternatif yöntemlerin kullanılmasına gereksinim sağlamıştır.

Gaita örneklerinde direkt *Campylobacter* DNA'sını saptayan moleküler yöntemlerin aynı gün içinde sonuç verebilmeleri bu yöntemleri hızlı tanıda kültüre göre daha avantajlı hale getirmiştir (172). Adana'da 2006-2007 yılları arasında Polat ve ark. (83) tarafından yapılan bir çalışmada farklı yaş gruplarından 431 gastroenteritli hastanın gaitalarından klasik kültür yöntemleriyle % 5.1 ve moleküler yöntemlerle % 4.5 oranında *Campylobacter* saptanmıştır. Edirne'de Ateş ve ark. (173) yaptıkları bir çalışmada, 2001-2002 yılları arasında 882 gaita örneğinden, *Campylobacter* türlerinin varlığı açısından araştırılmış örneklerin % 4'ünde *Campylobacter* pozitifliği tespit etmişlerdir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada *Campylobacter* için ayırt edici besiyeri kullanmadığımızdan dolayı kültürde üreme saptanmamıştır. PCR ile % 3.5 (4 örnek) oranında *Campylobacter* spp. saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan değerlerin ülkemizde yapılan diğer çalışmalara yakın değerlerde olduğu gözlemlenmiştir.

Erdoğan ve ark. (174) İstanbulda yaptıkları bir çalışmada *Salmonella* izolasyon oranı % 2.5 olarak bildirilmiştir. Şafak ve ark. (175) Afyon'da 2004-2005 yılları arasında yaptıkları çalışmada, 2004 yılında izolasyon oranı % 5, 2005 yılında % 2 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 115 örnek arasında % 6.1 (7 örnek) oranında *Salmonella* saptandı.

Bakıcı ve ark. (176) 2000 yılında yaptıkları çalışmada 1201 hastanın gaita kültüründen 11'inde (% 0.91) *Shigella* türü bakteri izole etmişlerdir. Keşli ve ark. (177) 2008-2011 yılları arasında 3883 çocuk hastanın gaita örneklerinden *Shigella* türleri için izolasyon oranını % 3.2 (126) olarak saptamışlardır.

Basilli dizanteri etkeni olan, *Shigella* türleri arasında *S. flexneri* gelişmekte olan ülkelerde hiperendemik tür olarak göze çarparken gelişmiş ülkelerde *S. sonnei* salgınlardan sorumlu ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (44).

Pullukçu ve ark. (178) gaita örneklerinden izole ettikleri 439 *Shigella* suşunun 296'sını *S. sonnei* (% 67), 108'ini *S. flexneri* (% 25), 19'unu *S. dysenteriae* (% 4) ve 16'sını *S. boydii* (% 4) olarak bildirmişlerdir. Alıcı ve ark. (179) 115 *Shigella* suşunun 96'sını (% 83.5) *S. sonnei*, 15'ini (% 13) *S. flexneri*, 3'ünü (% 2.6) *S. dysenteriae*, 1'ini (% 1.9) *S. boydii* olarak tanımlamışlardır. Çalışmamızda bunlardan farklı olarak 115 örnek içerisinde 3 (% 2.6)'ünde *Shigella* türü saptandı. Bu *Shigella* suşlarının 2'ü (% 66.7) *S. sonnei*, 1'i (% 33.3) *S. flexneri* olarak tanımlandı.

Kültür ve PCR karşılaştırıldığında *Shigella* suşlarından 1'i PCR ile saptanırken kültür ile saptanamadığı görüldü. *Shigella*'lar özellikle asite çok duyarlı olduklarından alınan örneklerin laboratuvara transferinin gecikmesi, gaita bulunan enterik bakterilerin hızla üreyerek örnek pH'sında düşmeye neden olduğu bilinmektedir. Kültürde saptanmayan örnekte ürememenin nedeni bakteri sayısı az veya beklemiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Gastroenteritlerde etkenin kesin tanısı birçok bulgunun bir araya getirilmesi ile konabilir. Direkt mikroskopik incelemenin paraziter etkenlerde tanısal değeri yüksekken, diğer etkenlerde azalmaktadır. Hastanın yaşı, vaka sayısı, ishalin türü gibi birçok faktör sorgulanmalıdır. Tüm ishallerde (viral, bakteriyel), sadece *Shigella* enteritlerinde antibiyotik kullanımının bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır.

Salgınlarda, çocuk hastalarda, uzamış diyarelerde etken araştırılması rasyonel bir yaklaşımdır. Bu amaçla geliştirilmiş moleküler testler bu çalışmada da kullanılmış ve kültürle korole sonuçlara ulaşılmıştır. Moleküler testler hızlı testlerdir, 2-3 saatte sonuç alınabilmektedir. Ancak maliyetin yüksek olması, antibiyogram yapılamaması gibi dezavantajları da olduğu akılda tutulmalıdır.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada bakteriyel etken saptanan tüm örneklerde anlamlı lökosit sayısı saptandı. Lökosit saptanan 20 örnekte ise bakteriyel bir etken saptanamadı. Bunun nedeni incelenen örneklerin viral, toksik ve benzeri durumlarda olabilmesidir. Klinik bulgularla birleştirilerek lökosit araştırılması gastroenterit tanısında önemlidir. Bununla birlikte özellikle toksijenik diyarelerde, non-invaziv etkenlerle olan (ETEC gibi) diyarelerde gaita da lökosit bulunmayacağı da göz önüne alınmalıdır.

Gastroenteritlerde bakteriyel etkenler araştırılırken enterik bakterilerin izolasyonu için seçiciliği yüksek bir besiyeri kullanılmalıdır. Örnekler 30 dakika içerisinde işleme alınmalıdır. Halen tanıda kültür altın standarttır. Bununla birlikte direkt bakı mutlaka yapılmalıdır. Sık rastlanan etkenlere yönelik hazırlanmış olan hazır ticari moleküler testler gerektiğinde kullanılabilir testler olarak görülmektedir. Ancak sadece belirli patojenler saptanabilmekte olduğundan aranan etkenin varlığı veya yokluğu ile ilgili bir sonuç verilebilmekte, klinik yönlendirmenin tam olarak yapılmasını sağlayamamaktadır.

## 6. SONUÇLAR

Hastanemizde bakteriyel gastroenterit etkenlerinin araştırılması amacı ile yapılan çalışmamızda aşağıdaki sonuçları elde ettik:

- Çalışmada kullanılan yöntemlerle ishalleri olguların % 13.1'ünde enterik bir patojen saptanırken % 86.9'unda herhangi bir patojene rastlanmadı.
- Gastroenterit etkeni belirlenen vakalarda sıklık sırasına göre: % 6.1 oranında *Salmonella* spp., % 3.5 oranında *Shigella* spp., % 3.5 oranında *Campylobacter* spp. tespit edildi.
- Enterik patojenlerin saptanmasında kültürün tanı değerinin yüksek olmasına rağmen, farklı seçici-ayırıcı besiyeri seçme gereksinimi, zaman gibi dezavantajları vardır.
- PCR ile sık rastlanan patojenler multipleks olarak saptanabilir, zaman açısından avantajlıdır, ancak maliyet açısından pahalıdır. Sadece seçili etkenlerin araştırılmasına olanak verir, yeni bir etkeni saptayamaz, antibiyogram yapılamaz.
- Bölge profilini gösteren çalışmaların periyodik yapılmasının epidemiyolojik olarak katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.
- Bu sonuçlar ışığında bakteriyel bir patojen varlığının mutlaka gaitada lökositlerle birlikte olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte enterik hastalık yapan ve invaziv olmayan etkenler başta ETEC suşlarında gaitada lökosit bulunmaz. Bu çalışmada izole edilen patojenlerin tamamı enterositlere invaze olan bakteriler olduğundan lökosit varlığı tanısal anlam taşımıştır. Bununla birlikte lökosit olan 20 örnekte bir patojen saptanmamıştır. Bu *C. difficile* gibi sitotoksini olan etkenlerden, gluten enteropatisi gibi barsak anomalilerini de kapsayan geniş bir yelpaze nedeniyle olabilir.
- Gastroenteritlerin tanısında mutlaka gaita kültürü altın standarttır. Kültür yaparken XLD, *Campylobacter* agar gibi besiyeri kullanılmalıdır.

- Bununla birlikte moleküler testlerin aynı gün içerisinde sonuç verme ve sık rastlanan etkenleri ve toksinleri saptama avantajının olmasından dolayı kullanımının faydalı olacağı düşünülmektedir.
- Moleküler testlerin fiyat dezavantajı olmakla birlikte, tanımlama için kullanılan testlerin tümü düşünüldüğünden, sanıldığından daha az fark olabileceği düşünülmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Assis AM. Growth faltering in childhood related to diarrhea: A longitudinal community based study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:1317-1323.
2. Uysal G, Doğru U, Aysev D, Karabiber N. *Campylobacter jejuni* gastroenteritis in Turkish children. *İnfection* 1997; 25:159-62.
3. Olesen B, Neimann J, Böttiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, Helms M, Scheutz F, Olsen KE, Krogfelt K, Petersen E, Molbak K, Gerner-Smidt P. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: A case-control study. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; 3636-3641.
4. Ulutan F. Akut ishalli hastaya yaklaşım. İçinde; Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2004; s. 745-750.
5. Bishop WP, Ulshen M. Bacterial Gastroenteritis. *Pediatric Gastroenterology*. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:69-87.
6. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375:1969-87.
7. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Diarrheal disorders. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D (Eds.) *Pediatric Clinical Gastroenterology* 4<sup>th</sup>. ed. St Louis Mosby, 1995; p.216-227.
8. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. *Klinik Pediatri* 2004; 3: 12-18.
9. Guerrant LR, Steiner TS. Gastrointestinal Infections and Food Poisoning. In: Mandell GL, Bennett JH, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005; p.1215-30.
10. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD (Eds.). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 4<sup>th</sup> ed. vol 1. WB Saunders Co, 1998; p.567-601.
11. Jamieson FB, Wang EE, Bain C. Human torovirus: A new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis* 1998; 178:1263-9.
12. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T. Rota viruses in infants with diarrhoea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987; 29:145-9.

13. Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Dodi I, Virdis R, Abelli LA, Aloisi A, Zerbini L, Valcavi P, Calderaro A, Bernasconi S, Izzi GC, Dettori G, Chezzi C. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2004 Aug; 75(2):100-6.
14. Cleary TG, Pickering LK. Acute gastroenteritis. In: Krugman S, Katz S, Grshon AA, Wilfert CM (Eds.). *Infectious Diseases of Children*. 9<sup>th</sup>. ed. St. Louis, Mosby 1992; 9:105-26.
15. DuPont HL, Arduino RC. Enteritis. Enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. In Armstrong D, Cohen J (Eds.). *Infectious Diseases*. Mosby Section 2000; 2:35.135.10.
16. Çelik AF, Turna H. İshalde patogenezi. İshal Öztürk R (Ed.). İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No:13, İstanbul, 1998; s. 36-49.
17. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious Diarrhea in Developed and Developing Countries. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 757-773.
18. Otkun-Taman M, Özkan E, Öztürk D, Dünder V, Tuğrul M. 1995-1997 yıllarında dışkıdan izole edilen salmonella. 1996; 798-800.
19. Zarakolu P, Akçatepe OC, Güvener E. Çocukluk çağı ishallerinde etken olarak *Campylobacter monella* serotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg*. 1998; 12:181.
20. Akıncı N, Ercan TE, Yalman N, Eren A, Severge B, Ercan G. Akut gastroenteritli çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus. *J Pediatr Inf* 2007; 1: 98-101. 81.
21. Biçer S, Şahin GT, Koncay B, Yavuzcan D, Gemici H, Engerek N, Ulucaklı Ö, Türkmen S, Özlü N, Erkal S, Şiraneci R. Çocuk acil servisinde haftanın Rotavirus gastroenteritli olguların sıklığı. *Journal of Pediatric Inf*. 2008; 3:96-99.
22. Koletzko S, Osterrieder S. Acute Infectious Diarrhea in Children. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:539-548.
23. Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo M, L, Nebreda V, Alamo M, D, Fauquier A, S. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol* 2003; 52:435-440.
24. Christensen ML. Rotaviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press, 1999; p. 999-1004.
25. Ramsay M, Brown D. Epidemiology of group A rotaviruses. In: Gray J, Desselberger U, (Eds.). *Rotaviruses: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press Inc, 2000; p. 217-36.

26. Mithell DK, Pickering LK. Gastroenteritis. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (Eds.). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10<sup>th</sup>.ed. Missouri: Mosby Year Book 1998; p.116-139.
27. Yasa O, Ergüven M, Karaca Atakan S, Çetiner N, Mısırlı T, Akkoç A. Yatarak izlenen Rotavirus Vakalarımızın Epidemiyolojik Özellikleri ve Nozokomiyal Enfeksiyon. *Çocuk Der.* 2009; 9(3):127-130.
28. Matson DO, Estes MK. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *J Infect Dis.* 1990; 162:598-604.
29. Clark HF, Glass RI, Offit PA. Rotavirus Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. (Eds.). *Vaccines* 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1999; pp:987-1005.
30. Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, Ando T, Glass RI. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186(1):1-7.
31. Moreno Espinosa S, Farkas T, Jiang X. Human Caliciviruses and Pediatric Gastroenteritis. *Ped Infect Dis* 2004; 237-245.
32. Donaldson EF, Lindesmith LC, LoBue AD and Baric RS. Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Natural Reviews Microbiology* 2010; 8:231-241.
33. Jiang X, Graham DY, Wang KN, Estes MK. Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science* 1990;250: 1580-1583.
34. Treanor JJ, Dolin R. Norwalk Virus and other Caliciviruses. In: Mandell LG, Bennett EJ, , Dolin R. (Eds.). *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup>. ed. Newyork: Churchill Livingstone 2000 pp:1949-1955.
35. Markell EK, John DT, Krotoski WA. In: *Medical parasitology* 8<sup>th</sup> ed. WB Saunders Comp; 1999; 24-55.
36. Çelebi S, Ayyıldız A, Babacan M, Tuncel ME. İvegen ishalleri 0-2 yaş grubu çocuklarda enteropatojenlerin bulunma oranları. *İnfeksiyon dergisi* 1992; 6:31-4.
37. Mahendraker AG, Dutta PK, Urmil AC, Moorthy TS: A study of medicosocial profile of under five children suffering from diarrhoeal diseases. *Indian J Matern Child Health.* 1991; 2 (4):127-30.
38. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis,* 2004; 17(5): 461-9.
39. Pickering LK. Summaries of Infectious Diseases, Adenovirus Infections. In: Pickering LK (Ed.) *American Academy of Pediatrics Red Book*, New York: Elk Grove Co, 2003; 190-192.

40. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirus ve Enterik Adenovirus sıklığı. *Klin Den Ar Derg* 2010; 1:41-45.
41. Ashkenazi S, Pickhering LK. Pathogenesis and diagnosis of bacterial diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 3: 203-6.
42. Ceyhan M, Kanra G. Viral gastroenteritler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1994; 15:249-59.
43. Winsor DK, Cleary TG. *Escherichia coli*, *Aeromonas* and *Plesiomonas*. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1996; 793-798.
44. Niyogi SK. Shigellosis. *J Microbiol* 2005; 43:133-143.
45. Kotloff K, Winickoff J, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, Adak GK, Levine MM. Global burden of Shigella infection: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ* 1999; 77:651-666.
46. Fontaine AJ, Arondel J, Sansonetti PJ. Role of Shiga toxin in the pathogenesis of bacillary dysentery studied using a tox mutant of *Shigella dysenteriae* type I. *Infect. Immun* 1988; 56:3099-3109.
47. Sur D, Rammamurthy T, Deen J, Bhattacharya SK. Shigellosis: challenges and management issues. *Indian J Med* 2004; 120:454-62.
48. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*, 10. Baskı, İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları; Ocak 2000: s. 25-27.
49. Söyletir G, Willke Topçu A. *Bakteriyel İshaller*, Willke A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; s.750-765.
50. Özkalp B. *Shigella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılık durumu. *Infek Derg* 2000; 14:515-517.
51. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M. *Gastrointestinal sistem enfeksiyonları. Enfeksiyon hastalıkları 1st. ed.* İstanbul Nobel tıp kitapevi, 1996; s.599.
52. Gallas NA, Bahri O, Bouratbeen A. Etiology of acute diarrhea in children and Adults in Tunus, Tunisia, with Emphasis on Diarrheagenic *Escherichia coli*: Prevalence, phenotyping. sayı:1.2004, sayı:3 and molecular epidemiology *am.torp.Med.hyg*,77(3), 2007: pp.571-582.
53. Çokuğraş H. *Çocuklarda akut ishallerin etyopatogenezi* İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yaz ishalleri- besin zehirlenmeleri sempozyumu 8-9 haziran İstanbul 1998,s.9-22.
54. Sökücü S, Elkakes B. Akut ishaller. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatri*, cilt2, 3. baskı Nobel kitapevleri, 2002; p.7582.

55. Coconnier MH, Bernet MF, Chauvière G, Servin AL. Adhering Heat-killed Human Lactobacillus acidophilus, Strain LB, Inhibits the Process of Pathogenicity of Diarrhoeagenic Bacteria in Cultured Human Intestinal Cells Journal of Diarrhoeal Diseases Research 1993; 1:235-42.
56. Guillot M. Diarrhoes aiguës. In: Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Aujard Y, Autret E, Lenoir G (Eds.). Medecine-Sciences Plammarion.
57. Goldberg MB, Rubin RH. The spectrum of salmonella infection. Infect Dis Clin North Am 1988; 2:571.
58. Khoshoo V, Raj P, Srivastava R, Bhan MK. Salmonella typhimurium associated severe protracted diarrhea in infants and young children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1990; 10:33-36.
59. Hohmann EL. Nontyphoidal Salmonellosis. Infect Dis Society 2001; 32:263-9.
60. York MK, Rodrigues-Wong P. Fecal culture for aerobic pathogens of gastroenteritis. In: Garcia LS, Isenberg HD (Eds.). Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2<sup>nd</sup> ed. ASM Press, Washington D.C. 2010; p.3.8.1.1 – 3.8.1.21.
61. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10. Baskı, İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları; Ocak 2000:s. 45-47
62. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32: 331-50.
63. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004; 350: 38-47.
64. Arduino RC, DuPont HL. Enteritis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. In: Armstrong D, Cohen J (Eds.). Infectious Diseases. 1st. ed. London: Mosby, 1999; Section 2; 35.1-10.
65. Budak F, Gür D, Dündar V, Gülay Z. Salmonella kökenlerinden antibiyotiklere direnç ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların sıklığı. Enfeksiyon Dergisi 2003; 17:189-95.
66. Öztürk R. Akut infeksiyöz ishalleri. İlçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Ertem Matbaası, 2003; 3041-57.
67. Corry JE, Post DE, Colin P. Culture media for the Isolation of Campylobacters, Int J Food Microbiol. 1995; 26(1):43-76.
68. Blaser MJ. Campylobacter jejuni and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; 2276-83.

69. Trachoo N. *Campylobacter jejuni*: An emerging pathogen Songklanakarın J. Sci. Technol, 2003; 25(1):141-157.
70. Yılmaz A, Tuğrul HM. Edirne’de İshal Etkenleri Arasında *Campylobacter* Türlerinin Yerinin ve Antimikrobiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 2005; 19:53-59.
71. Galanis E. *Campylobacter* and Bacterial Gastroenteritis. *CMAJ*, 2007; 2:176 177.
72. Taşlı E, Ardiç N. Akut gastroenteritli olgularda termofilik *campylobacter*, *Escherichia coli* O157:H7 ve Rotavirus sıklığı *Kimlik dergisi* sayı:3. 2004; s:186-190.
73. Akova M. Akut Gastrointestinal infeksiyonlarda tanı ve tedavi yaklaşımları. *Antimikrobiyal Tedavi Bülteni*. 1999; 3:85-91.
74. Öztürk R, Midilli K, Okyay K, Eroğlu C, Aygün G, Kenani Y, Sarsan A. Çocuk ve Erişkin Yaş Grubu Sürgün Olgularda *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* Sıklığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 1994; 24:42-45.
75. Snelling W, Matsuda M, Moore JE. Under the Microscope *Campylobacter*ler *jejuni*. *J.Appl. Microbiol*, 2005; 41:297-302.
76. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* Infection in Humans. *J. Infect. Dis*, 1988; 57:472-479.
77. Poly F, Threadgill D, Stintzi A. Genomic Diversity in *Campylobacter jejuni*: Identification of *C. jejuni* 81-176 Specific Genes. *J Clin Microbiol*, 2005; 43(5):2330-2338.
78. Ketley JM. Pathogenesis of Enteric *Campylobacter* Infection. *Journal of Applied Microbiology*, 2001; 90:455-565.
79. Allos BM, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Campylobacter* Infectious Diseases, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3<sup>rd</sup> ed. 2004; 1686-1691.
80. Fox EM, Raftery M, Goodchild A, Mendz GL. *Campylobacter jejuni* response to ox-bile stress. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*, 2007; 49:165-172.
81. Blaser M, Alos BM. *Campylobacter jejuni* and Related Species. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious diseases*, 6<sup>th</sup>. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2: 2548-55.
82. Taylor DN, Blaser MJ. *Campylobacter* infections. In: Evans AS, Brachman PS (Eds.). *Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control*, 2<sup>th</sup> ed. Newyork and London: Plenum Medical Book Company, 1991; 151-60.
83. Polat E. Akut İshallerde *Campylobacter jejuni* ve Diğer Etyolojik Ajanların Hızlı Tanısında Moleküler Yöntemlerin Değeri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Adana 2008.

84. Engberg J, Gerner-Smidt P, Harrington CS. Efficient isolation of *Campylobacter* from stools. *J. Clin. Microbol*, 2000; 38(7):2798-2799.
85. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Curved Gram negative bacilli and oxidase positive fermenters: *Campylobacteraceae* and *Vibrionaceae*. In: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6<sup>th</sup> ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2006:321-361.
86. Rudi K, Hoidal HK. Direct real-time PCR quantification of *Campylobacter jejuni* in chicken fecal and cecal samples by integrated cell concentration and DNA purification. *Appl Environ Microbiol*, 2004; 70(2):790-7.
87. O'Leary J, Corcoran D. Comparison of the EntericBio multiplex PCR system with routine culture for detection of bacterial enteric pathogens. *J Clin Microbiol*, 2009; 47(11):3449-53.
88. Haşcelik G. *Campylobacter* Türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2215-2223.
89. Galanis E. *Campylobacter* and Bacterial Gastroenteritis. *Can. Med. Assoc. J* 2007; 177:570-571.
90. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Escherichia* türleri. Fındık D (Editör). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; s.2136- 47.
91. Söyletir G, Topçu AW. Akut Bakteriyel İshaller. İçinde: Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996; 605-618.
92. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey And Scott's Diagnostic Microbiology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia Mosby Elsevier 2007; 873-90.
93. Orskov F, Orskov I. Serotyping of *Escherichia coli*. *Methods in Microbiology* 1984; 14(43):44-112.
94. Donnenberg MS. *Enterobacteriaceae*. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elseiver-Chirchill Livingstone; 2005; p.2567-86.
95. Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial Pathogenesis-A molecular Approach*. 2<sup>th</sup> ed. Washigton DC: ASM Press, 1994; 190-204.
96. Erdem B. *Enterobacteriaceae*, İçinde: Ustaçelebi Ş, (ed.). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999; 471-515.
97. Karch H, Bielaszewska M. Sorbitol-fermenting Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157: H7 strains: Epidemiology, phenotypic and molecular characteristics, and microbiological diagnosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2043-2049.

98. O'Brien AD, La Veck GD, Thompson MR, Formal SB: Production of Shigella dysenteriae type1-like cytotoxin by Escherichia coli. J Infect Dis 1982; 146:763- 769.
99. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Escherichia, Shigella ve Salmonella (çeviri: B. Levent). İçinde: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M (Editörler). Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık 2009; s. 670-700.
100. Clarke SC. Diarrhoeagenic Escherichia coli an emerging problem. Diagn Microbiol Infect 2001; 41(3):93-8.
101. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, et al. Diarrhea in American infants and young children in the community setting: Incidence, clinical presentation and microbiology. Pediatr Infect Dis J 2006; 25:2-7.
102. Shears P. Shigella Infections. Ann Trop Med Parasit 1996; 90:105-14.
103. Fagundes-Neto U, Scaletsky IC. The gut at war: The consequences of enteropathogenic Escherichia coli infection as a factor of diarrhea and malnutrition. Sao Paulo Med J 2000; 118:21-29.
104. Torres AG. Current aspects of Shigella pathogenesis. Rev Latinoam Microbiol 2004; 46: 89-97.
105. Karacan C, Tavil B, Topal Y, Zorlu P, Tayman C. Evaluation of shigellosis in a Turkish children's hospital. Pediatr Int 2007; 49: 589-92.
106. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic Escherichia coli. Clin Micro Rev 1998; 11: 142-201.
107. Puente JL, Finlay BB. Pathogenic Escherichia coli. In: Groisman EA (Ed.). Principles of Bacterial Pathogenesis. 1<sup>th</sup> ed. California: Academic Press; 2001; p.388-428.
108. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10. Baskı, İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları; Ocak 2000: s. 11.
109. Hung DB, Mohanty A, DuPont HL, Okhuysen PC, Chiang T. A review of an emerging enteric pathogen: Enteroaggregative Escherichia coli. J Med Microbiol 2006; 55:1303-1311.
110. Grion JA, Jones T, Millán-Velasco F, Castro-Muñoz E, Zárate L , Fry J, Frankel G, Moseley SL, Baudry B, Kaper JB, Schoolnik GK, Riley LW. Diffuse adhering Escherichia coli as a putative cause of diarrhea in Mayan children in Mexico. J Infect Dis 1991; 163:507-513.
111. Steiner TS, Lima AAM, Nataro JP, Guerrant RL. Enteroaggregative Escherichia coli produce intestinal inflammation and growth impairment and cause IL-8 release from intestinal epithelial cells. J Infect Dis 1998; 177:88-96.

- 112.Rosenberg- Arska M, Visse M. Enterobacteriaceae. In; Cohen J, Powderly WG (Eds). Infectious Diseases 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia; Elsevier, 2004; 2189-2202.
- 113.Rendon MA, Saldana Z, Erdem AL, Monteiro-Neto V, Vazquez A, Kaper JB, Puente JL, Giron JA. Commensal and pathogenic *Escherichia coli* use a common pilus adherence factor for epithelial cell colonization. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 10637-42.
- 114.Keddy K, Goldsmid JM, Freaan J. Tropical Gastrointestinal Infections. Australasian College of Tropical Medicine. Primer of tropical medicine 6.1-6.24 (Erişim Tarihi: 10.01.2016).
- 115.Black RE. *Yersinia enterocolitica*. IN: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious diseases Philadelphia: WB Saunders Company, 1992;601.
- 116.Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica* *Yersinia pseudotuberculosis*. In: Blaser MJ, eds. Infections of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1995: 811-23.
- 117.Çullu F. Çocukluk çağında Akut ishaller ve Antibiyotik tedavisi. Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu Dizisi 2002; 3:59-76.
- 118.Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: The charisma continues. Clin Microbiol Rev 1997; 10:257-276.
- 119.Berktaş M, Kurtoğlu G, Bozkurt H, GÜdüoğlu H, Bayram Y, Kutluay N. *Yersinia enterocolitica* ve *Yersinia pseudotuberculosis*'in çeşitli infeksiyonlardaki rolü ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıkları. İnfek Derg. 2003;17:259-264.
- 120.Leclercq A, Martin L, Vergnes ML, Ounnoughene N, Laran JF, Giraud P, Carniel E. Fatal *Yersinia enterocolitica* biotype 4 serovar O:3 sepsis after red blood cell transfusion. Transfusion. 2005; 45(5):814-8.
- 121.Fredriksson-Ahomaa M, Korkeala H. Low occurrence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* in clinical, food and environmental samples: a methodological problem. Clin Microbiol Rev 2003; 16:220-229.
- 122.Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10. Baskı, İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları; Ocak 2000: s. 96.
- 123.Onul B. İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1980:772.
- 124.Benenson AS. Cholera. In:Evans AS, Brachman PS eds. Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control 2<sup>nd</sup> ed. New York: Plenum Medical Book Company; 1991: p.207.
- 125.Butler T, Dunn D, Dahms B, İslam M. Causes of death and the histopathologic findings in fatal sigeliosis. Pediatr Infect Dis J 1989; 8:767-772.

- 126.Seas C, Gotuzzo E. *Vibrio cholerae* , In: Mandell GL, Bennett JE. Dolin R (Eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churcill Livingstone; 2000: p.1937.
- 127.Kurugül Z, Geylani S, Karaca Y. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. The turkish journal of pediatrics 2003; 45:290-294.
- 128.Canpenter CCJ. Cholera. In: Hoeprich PD, Jordan MC (Eds.). Infectious Diseases 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1989: p.724.
- 129.Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10. Baskı, İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları; Ocak 2000: s. 119-121.
- 130.WHO. Management of the patient with cholera. WHO/CDD/9. 15 Rev 1 (1992) .
- 131.Özbilgin A. Bağırsak Protozoonları. ANKEM Dergisi 2006; 20(Ek 2): 166- 169.
- 132.Ak M, Tanyüksel M, Dağcı H. Amoebiasis. Özcel M.A (editör.). Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:22. 2007; s.279-307.
- 133.Yılmaz M. Amipler ve Yaptığı Hastalıklar. Ustaçelebi Ş. (editör) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi, 1999: s. 1209-1220.
- 134.İnan N, Erdoğan H, Genç L, Bal Ç , Gürler N. Dışkı örneklerinde lökosit varlığı ile kültür uyumunun araştırılması. Kimlik dergisi 2003; 16:126-129.
135. Yakut M, Özden A. Amip, amebiasis ve ilişkili hastalıklar. Güncel Gastroenteroloji. 2008; 12(2): s.81-97.
- 136.Büyükbaba Ö, Uyar A, Babaoğlu G, Katrancı H, Kırkoyun H, Büget E. Dışkı örneklerinde Giardia intestinalis Antijeninin ELISA ile Araştırılması ve Sonuçların Mikroskopi ile karşılaştırılması. Klimik Dergisi 1997; 10:63-65.
- 137.Ak M, Türk M, Güneş K. Giardiasis. Özcel MA (editör). Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını , 2007; 22:323-344.
- 138.Türk M, Şener AG, Orhon M, Candüz K, Yurtsever SG, Türker M. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2002-Haziran 2003 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2004; 28(2):100-102.
- 139.Özçelik S. Kamçılı protozoonlar ve Yaptıkları Hastalıklar. Ustaçelebi Ş.(editör) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; 1191-1207.
- 140.Tanyüksel M. Giardia lamblia. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2571-2580.

141. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: clinical considerations. *Rev Infect Dis* 1990; 12: p. 243.
142. Fekety R. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*, 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone 1995; p.978.
143. Bartlett JG. *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (Eds.). *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 612.
144. Söyletir G, Eskitürk A, Kılıç G, Korten V, Tözün N. *Clostridium difficile* acquisition rate and its role in nosocomial diarrhea at a university hospital in Turkey ( *Eur J Engl J Med*) 1989; 320:204.
145. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320:204.
146. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:739-50.
147. Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. *Clostridium*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 9<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press, 2007; 889-910.
148. Brazier JS. The diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (suppl C):S.29-40.
149. Szatmari ESM, Titus AE. Rapid diagnosis of *Campylobacter* enteritis *Ann Intern Med* 1982; 96-62.
150. Hruska JF. Gastrointestinal and intraabdominal Infections. In: Reese RE, Betts RF (Eds.). *A practical Approach to Infectious Diseases*. Boston: Little Brown and Company; 1991: 305.
151. Guerrant RL, Araujo V, Soare E, Kotloff K, Lima AA, Cooper WH, Lee AG. Measurements of fecal lactoferrin as marker of fecal leukocytes. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1238.
152. Aktaş O, Tuncel E. Diyarli Hastalarda *Campylobacter jejuni* yönünden bir araştırma. *Mikrobiyol Bül* 1987; 21:79.
153. Guerrant RL. Bacterial and Protozoal Gastroenteritis. *N Eng J Med* 1990; 325(5):237.
154. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-6.

155. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, De Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z. Lactobacillus G administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea. A multicenter European trial. *J PGN* 2000;30: 54-60.
156. Guandalini S. Probiotics for children. Use in diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 244-8.
157. Urbina D, Arzuza O, Young G, Para E, Castro R, Puella M. Rotavirus Type A and Other Enteric Pathogens in Stool Samples from Children with Acute Diarrhea on the Colombian Northern Coast. *Int. Microbiol* 2003; 6:27-32.
158. Güven Ş, Ergüven M, Erdoğan M, Akova S, Parlak H.İ, Özer R. Çocuklarda Akut Gastroenterit Prevalansı ve Risk Faktörleri. *Ümraniye Tıp Dergisi* 2008; 1:1-4.
159. Kanan B, Akşit F. Akut Gastroenteritli Olgularda *Campylobacter* Sıklığının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2003; 17:11-14.
160. Elliot EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007; 334:35-40.
161. Ulutan F. İnfeksiyöz ishaller. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 745-50.
162. Larry K. Pickering, John D. Snyder. Gastroenteritis. In: Behrman R, Kliegman R.M, Nelson W.E (Eds.). *Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, 17<sup>th</sup> ed. 2004: 1272-1276.
163. Sağlık Araştırması 2012,  
[http://www.tuik.gov.tr/Kitap.do?metod=KitapDetay&KT\\_ID=1&KITAP\\_ID=223](http://www.tuik.gov.tr/Kitap.do?metod=KitapDetay&KT_ID=1&KITAP_ID=223)  
Erişim tarihi: 29.03.2016.
164. Bozdemir N, Akın L, Sargın C. Adana ilinde İshal Morbiditesi. *İstanbul Halk Sağlığı Bülteni* 1989; 3 (10):13-18.
165. Bozkurt İ, Özgür S, Özçırpacı B. Gaziantep'te Farklı Sosyoekonomik Düzeye Sahip Bölgelerde 5 Yaş Altı Çocuklarda ishal Görülme Sıklığı. V. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul. 1996; 433-7.
166. Çivi S, Güler S, Tanrıkulu Z. Konya İli Çimenlik Bölgesinde 0-59 Ay Bebeklerde Gelişme Düzeyleri ve İshal ve ÜSYE Prevalansları. V. Halk Sağlığı Günleri Bildiri Özet Kitabı, Isparta. 1997: 120.
167. Öngen B. Türkiye'de ishal etkenleri. *ANKEM Derg* 2006; 20(Ek 2):122-134.
168. Abu-Elamreen FH, Abed AA, Sharif FH: Viral, bacterial and parasitic etiology of pediatric diarrhea in Gaza, Palestine. *Med Princ Pract*, 2008; 17: 296-301.

169. Maltezou HC, Zafiropoulou A, Mavrikou M, Bozavoutoglou E, Liapi G, Foustoukou M, Kafetzis DA. Acute diarrhoea in children treated in an outpatient setting in Athens, Greece. *J Infect* 2001; 43:122-27.
170. 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, Paletsine. *Int J Infect Dis* 2007; 11:501-7.
171. Kulkarni SP, Lever S, Logan JM, Lawson AJ, Stanley J, Shafi MS. Detection of *Campylobacter* species: a comparison of culture and polymerase chain reaction based methods. *J Clin Pathol* 2002; 55: 749-53.
172. Giesendorf BA, Quint WG. Detection and identification of *Campylobacter* spp. using the polymerase chain reaction. *Cell Mol Biol*, 1995; 41(5) :625-38.
173. Ateş-Yılmaz A, Tuğrul HM. Edirne’de ishal etkenleri arasında *Campylobacter* türlerinin yerinin ve antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2005; 19(1):53-9.
174. Erdoğan H, İnan N, Bal Ç, Öngen B, Gürler N. Dışkı kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar, *ANKEM Derg* 2003; 17(1):20-7.
175. Şafak B, Çetinkaya Z, Tunç N, Çiftçi İH, Aktepe OC. Afyon bölgesinde dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* türleri ve antibiyotiklere direnç oranları, XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı, Antalya. 2005; s. 263.
176. Bakıcı Z, Çakmaktepe S, Güney A. Bölgemizden Soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* Bakterileri ve Antibiyotik Duyarlılıkları C, Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 23 (3): 141-144.
177. Keşli R, Bilgin H, Pirgon Ö, Feyzioğlu B, Güzelant A. Çocuklarda Son Üç Yılda Gaita Örneklerinden İzole Edilen *Salmonella* ve *Shigella* Suşlarının Antimikrobik Direncinin Araştırılması (2008-2011), *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42(2):66-72.
178. Pullukçu H, Aydemir Ş, Sipahi OR, Yamazhan T, Tünger A. 1999-2006 yılları arasında dışkı kültürlerinden izole edilen 439 *Shigella* kökeninin tür dağılımı ve antibakteriyel direnç durumları, *ANKEM Derg* 2007; 21(3):137-41.
179. Alıcı Ö, Açıkgöz ZC, Gamberzade Ş, Göçer S, Karahocagil MK. Dışkı kültürlerinden 1999-2003 yılları arasında izole edilen *Shigella* türleri ve antibiyotiklere direnç oranları, *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(1):9-14.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Adana’da doğdu. 2007 -2011 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde okudu. 2011 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans programına başladı.



EK

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI      | Bakteriyel Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 46                                                  |

|                       |                  |                                                                              |
|-----------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULU BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                       |
|                       | AÇIK ADRESİ:     | Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep |
|                       | TELEFON          | 0342 360 07 53 / 77704                                                       |
|                       | FAKS             | 0342 360 39 27                                                               |
|                       | E-POSTA          | gaunetikkurul@gmail.com                                                      |

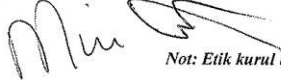
|                   |                                                     |                                                                                                                                                            |
|-------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Doç.Dr. Yazemin Zer                                                                                                                                        |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Tıbbi Mikrobiyoloji ABD                                                                                                                                    |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD                                                                                              |
|                   | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI               |                                                                                                                                                            |
|                   | DESTEKLEYİCİ                                        |                                                                                                                                                            |
|                   | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                    |                                                                                                                                                            |
|                   | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                           | FAZ 1 <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |
|                   |                                                     | FAZ 2 <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |
|                   |                                                     | FAZ 3 <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |
|                   |                                                     | FAZ 4 <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |
|                   |                                                     | Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/>                                                                                                          |
|                   |                                                     | Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/>                                                                                                    |
|                   |                                                     | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/>                                                    |
|                   |                                                     | İlaç dışı klinik araştırma <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                             |
|                   |                                                     | Diğer ise belirtiniz                                                                                                                                       |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                       | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

|                                |                                     |                          |                   |                                                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLE N BELGELER      | Belge Adı                           | Tarihi                   | Versiyon Numarası | Dili                                                                                              |
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                    |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                           |                          |                   | Açıklama                                                                                          |
|                                | SIGORTA                             | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                   |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                   | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                   |
|                                | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                   |
|                                | İLAN                                | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                   |

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.



# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI      | Bakteriyel Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 46                                                  |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| KARAR<br>BİLGİLERİ | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> |
|                    | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> |
|                    | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> |
|                    | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> |
|                    | Karar No: 2015/46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tarih: 09.02.2015        |
|                    | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.<br>Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                          |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı: | Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ                                               |

| Unvanı/Adı/Soyadı           | Uzmanlık Alanı       | Kurumu                               | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişki                                             | Katılım *                                             | İmza        |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|
| Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ | FARMAKOLOJİ          | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr. Ercan SIVASLI     | PEDİATRİ             | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr. Mehmet KESKİN     | PEDİATRİ             | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr. Feridun IŞIK      | GÖĞÜS CERRAHI        | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr. İlker SEÇKİNER    | ÜROLOJİ              | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr. Ramazan BAL       | FİZYOLOJİ            | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Doç. Dr. Bünyamin KISACIK   | İÇ HASTALIKLARI      | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Doç. Dr. Yasemin ZER        | MİKROBİYOLOJİ        | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | Araştırmacı |
| Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN        | DIŞ HEKİMLİĞİ        | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Doç. Dr. Seval KUL          | BIYOİSTATİSTİK       | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Uzm. Dr. Cahide Elif ORHAN  | FARMAKOLOJİ          | Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Eyüp ÇELİK                  | AVUKAT               | Gaziantep Barosu                     | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |
| Baha Günhan GÜNGÖRDÜ        | İNŞ. MÜH (sivil üye) | GASKİ                                | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |             |

\*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ  
İmza:

Elden teslim alın  
Tutucu TANISMAN

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.