

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

VE

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ACİL POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
AKUT GASTROENTERİT VAKALARININ ANALİZİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Rafet KÜÇÜK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe KILIÇ

İSTANBUL-2018

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10216472
Yazar Adı / Soyadı	RAFET KÜÇÜK
T.C.Kimlik No	39044089726
Telefon	5325739916
E-Posta	rafetkucuk61@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ACİL POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN AKUT GASTROENTERİT VAKALARININ ANALİZİ
Tezin Tercümesi	Analysis of Cases With Acute Gastroenteritis that Admitted to the Pediatric Emergency Outpatient Clinic
Konu	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları = Child Health and Diseases
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Anabilim Dalı	Pediyatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Tıpta Uzmanlık
Yılı	2018
Sayfa	100
Tez Danışmanları	PROF. DR. AYŞE KILIÇ
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

12.10.2018

İmza:.....

TEŞEKKÜR

Tez alıŐması sűresince desteklerini esirgemeyen baŐta Prof. Dr. AyŐe KILIÇ olmak űzere Prof. Dr. Műjgan SIDAL, Prof. Dr. Emin ŬNŬVAR, Prof. Dr. Fatma OĐUZ, Uz. Dr. Abdurrahman Avar ŐZDEMİR'in yanısıra vakaların toplanmasında yardım eden poliklinik arŐiv çalıŐanlarına ve hayatımın her alanında bana destek veren aileme teŐekkűr ederim.

Dr. Rafet KŬŬK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER.....	v
ABSTRACT and KEYWORDS.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Etyolojik ajanlar.....	8
2.4.1. Viruslar.....	10
2.4.1.1. Rotaviruslar.....	11
2.4.1.2. Adenoviruslar.....	18
2.4.1.3. Caliciviruslar.....	19
2.4.1.4. Astroviruslar.....	20
2.4.1.5. Coronaviruslar.....	21
2.4.1.6. Enteroviruslar.....	21
2.4.1.7. Toroviruslar.....	21
2.4.1.8. Hepatit E virus.....	21
2.4.2. Bakteriler.....	22
2.4.2.1. Escherichia coli.....	23
2.4.2.2. Salmonella.....	25
2.4.2.3. Campylobacter.....	31
2.4.2.4. Shigella.....	33
2.4.2.5. Vibrio cholerae.....	34
2.4.2.6. Yersinia.....	36
2.4.2.7. Clostridium.....	37
2.4.2.8. Stafilococcus aureus.....	39

2.4.3. Parazitler.....	39
2.4.3.1. Entamoeba histolytica.....	40
2.4.3.2. Giardia intestinalis.....	40
2.4.3.3. Cryptosporidium spp.....	41
2.4.4. Besin zehirlenmeleri.....	42
2.5. Bulaş ve Risk faktörleri.....	44
2.6. Klinik Bulgular.....	45
2.7. Tanı.....	47
2.8. Tedavi, Korunma ve Beslenme.....	49
2.8.1. Tedavi.....	49
2.8.1.1. Sıvı Tedavisi.....	50
2.8.1.2. Çinko Desteği.....	52
2.8.1.3. Antimikrobiyal Tedavi.....	52
2.8.1.4. Kusma Tedavisi.....	54
2.8.1.5. Prebiyotikler ve Probiyotikler.....	54
2.8.2. Korunma.....	55
2.8.3. Beslenme.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
4. BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇLAR.....	78
7. KAYNAKLAR.....	80
8. ÖZGEÇMİŞ.....	100

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

I. TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1. Akut enfeksiyöz ishalde etyoloji.....	9
Tablo 2. Akut ishalde klinik değerlendirme.....	46
Tablo 3. ORS içerikleri.....	51
Tablo 4. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	61
Tablo 5. Hastaların yıllara göre dağılımı.....	62
Tablo 6. Beslenme Şekline göre çocukların dağılımı.....	65
Tablo 7. Rotavirus pozitif hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	66
Tablo 8. Rotavirus pozitif olguların yıllara göre dağılımı.....	66
Tablo 9. RV(+) olup anne sütü alan ve almayan vakalarda dehidratasyon oranı.....	69
Tablo 10. Anne sütü alan ve almayan olgularda RV pozitifliği.....	69

II. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların aylara göre dağılımı.....	62
Şekil 2. Dışkıda lökosit pozitif olguların aylara göre dağılımı.....	64
Şekil 3. Rotavirus antijeni pozitif olguların aylara göre dağılımı.....	67
Şekil 4. Rotavirus antijeni pozitif olguların mevsimlere göre dağılımı.....	68

KISALTMALAR

AGE	: Akut gastroenterit
ORS	: Oral rehidratasyon sıvıları
RV	: Rotavirus
AV	: Adenovirus
VP	: Viral protein
NSP	: Non-structural protein
EAEC	: Enteroagregatif Escherichia coli
EPEC	: Enteropatojenik Escherichia coli
EHEC	: Enterohemorajik Escherichia coli
EIEC	: Enteroinvazif Escherichia coli
ETEC	: Enterotoksijenik Escherichia coli
EIA	: Enzim immün miktar tayini
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
İL-8	: İnterlökin-8
LT	: Labil toksin
ST	: Stabil toksin
HUS	: Hemolitik üremik sendrom
FOS	: Fruktooligosakkaritler
SGPT	: Serum glutamik piruvik asit transaminaz
SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
PAGE	: Poliakrilamid jel elektroforezi
RT-PCR	: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
ELISA	: Enzim bağı immunosorbent miktar tayini
LA	: Lateks aglütinasyon
UNICEF	: United Nations International Children's Emergency Fund
ESPGHAN Nutrition	: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Acil Polikliniğine Başvuran Akut Gastroenterit Vakalarının Analizi

Amaç: Akut gastroenterit, akut solunum yolu hastalıklarından sonra en sık görülen çocukluk çağı hastalığıdır ve tüm dünyada alt solunum yolu enfeksiyonları ve perinatal hastalıklardan sonra çocuklarda üçüncü sırada ölüm nedenidir. Bu çalışmanın amacı çocuk acil polikliniğine başvuran akut ishal vakalarının analizini geriye dönük olarak yapmaktır.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Çocuk Polikliniği'ne 01 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran ve akut gastroenterit tanısı alan 0-16 yaş arasındaki çocuklara ait dosyalar geriye dönük olarak incelendi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar (tam kan sayımı, tam idrar tahlili, dışkı mikroskopisi, dışkıda viral antijen) verileri için hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Rotavirus (RV) ve Adenovirus (AV) incelemeleri için Lateks aglütinasyon yöntemi kullanıldı. Gaita örnekleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda incelendi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışma süresince 645 hastanın dosyasına ulaşıldı. Bu hastalardan laboratuvar tetkiki istenen 420'sinin sonuçları değerlendirildi. Çocukların ortalama yaşları $26,9 \pm 31$ aydı ve 475'i (% 73,6) 0-24 ay aralığında, 580'i (% 89,9) 0-60 ay aralığında bulunmaktaydı. En sık başvurunun ilkbahar aylarında (en sık Mart ayı) yapıldığı tespit edildi. Olguların ortalama ishal süresi $2,0 \pm 1,69$ gündü ve % 30,4'ünde değişik derecelerde dehidratasyon bulgusu mevcuttu. Başvuran 645 olgunun 415'inde (% 64,3) dışkı mikroskopisi testi yapıldı; 56'sında (% 13,5) lökosit pozitifliği (5 ve üzeri) saptandı. Olguların 152'sine viral antijen bakıldı; 120'sinde (% 18,6) RV pozitif, 8'inde (% 1,2) AV pozitif olarak saptandı. Tüm olguların 461'i (% 71,4) ayaktan tedavi edilirken, 139 (% 21,5) vaka kısa süreli gözlem altına alınmış, 45'i (% 6,9) yatarak tedavi edilmişti.

Sonuç: Çalışmamızda ishal nedeni ile başvuran hastaların yaş, cinsiyet, ishal süresi ve eşlik eden şikayetleri literatürdeki diğer çalışmalara benzerdi. Her ne kadar RV ve AV antijeni tüm hastalardan istenmemiş olsa da elde edilen sonuçlar ülkemiz verileri ile uyumlu bulundu. Hastaların büyük bir kısmının izlem ve önerilerle takip edilmiş olması çoğunlukla destek tedavileri ile yönetilebilen akut gastroenterit tedavisinin acil poliklinik şartlarında uygun şekilde sürdürüldüğünü göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, ishal, akut gastroenterit.

ABSTRACT

Analysis of Cases With Acute Gastroenteritis that Admitted to the Pediatric Emergency Outpatient Clinic

Objectives: Acute gastroenteritis (AGE) is the second most common disease after than acute respiratory diseases and it is the third most important cause of mortality globally after lower respiratory tract infections and perinatal diseases in children. The aim of this study was to analyze acute diarrhea cases that reported to the emergency outpatient clinic retrospectively.

Materials and Methods: Medical records of children aging between 0-16 years that reported with AGE to Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Children's Emergency outpatient clinic between January 01, 2007 and December 31, 2010 were retrospectively analyzed. Patients' demographic, clinical and laboratory (whole blood count, urinalysis, stool microscopy, viral antigen test in stool) data were scanned. Stool samples were examined in the laboratory of Istanbul University, Faculty of Medicine Department of Clinical Microbiology. Latex agglutination method was used for determining Rotavirus (RV) and Adenovirus (AV) antigens. SPSS 15.0 program was applied for the statistical evaluation of the data obtained.

Results: Files of a total of 645 patients were investigated in this study. Laboratory tests were done in 420 of these cases. The children's mean age was 26.9 ± 31 months, 475 (73.6 %) were in the range of 0-24 months, 580 (89.9 %) were in the range of 0-60 months. The highest frequencies of cases occurred in the spring (mostly in March). The average duration of diarrhea was 2.0 ± 1.69 days and evidence of dehydration to varying degrees occurred in 30.4 % of cases. Stool microscopy was performed in 415 (64.3 %) of the 645 patients who applied; leukocyte positivity (5 and over) was detected in 56 (13.5 %) of the patients. Viral antigen determination tests were done in 152 cases; 120 (18.6 %) were RV positive, 8 (1.2 %) were positive for AV. 461 (71.4 %) of all cases were treated as outpatients, 139 (21.5 %) cases were kept under observation for 3-4 hours and 45 (6.9 %) were treated in-patiently.

Conclusion: In this study, the patients' data of gender, duration of diarrhea and accompanying complaints were similar to other studies in the literature. Although analysis for RV and AV antigen was not done in all patients, the obtained data were found compatible with the data in Turkey. The fact that most of the patients were followed up without hospitalization shows that acute gastroenteritis treatment, which can be generally managed with supportive therapies, is properly maintained in emergency polyclinic.

Keywords: Children, diarrhea, acute gastroenteritis.

1. GİRİŞ

Akut gastroenterit, akut solunum yolu hastalıklarından sonra en sık görülen çocukluk çağı hastalığıdır ve tüm dünyada alt solunum yolu enfeksiyonları ve perinatal hastalıklardan sonra çocuklarda üçüncü sırada ölüm nedeni olarak bilinmektedir (1). Son 10 yıldaki azalma eğilimine karşın tüm dünyada 5 yaşın altında her gün 1300, her yıl yaklaşık 500.000 çocuk ishal nedeni ile kaybedilmekte ve bu sayı tüm 5 yaş altı ölümlerin % 8'ini oluşturmaktadır (2).

Ülkemizdeki veriler ne yazık ki sınırlı sayıdadır. 2004 yılı Ulusal Hastalık Yükü-Maliyet Etkinlik Çalışmasında, 0-14 yaş grubu çocuk ölümlerinin % 8,4'ünden ishallerin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada ise Türkiye'de beş yaş altı çocuk ölüm hızı % 0,24 ve ishal sıklığı % 23 olarak saptanmıştır (3,4).

Sağlık giderleri açısından da önem arzeden akut gastroenterit vakaları (AGE), ekonomik olarak ülkeleri etkilemektedir. ABD'de 2003 yılı itibariyle gastroenterit vakalarının tanı ve tedavisi için 1 milyar dolar harcadığı bildirilmektedir (5). Hastane yatışları ve uygulanan tedaviler ciddi bir gider olarak karşımızda durmaktadır.

İshal bağırsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması, sekresyonun artması sonucunda dışkıda miktar artışı ve kıvamının sulu hale gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Akut ishal terimi genellikle 3-5 gün süren ishaller için kullanılmakta, 14 günü geçtiğinde ise persistan ishal terimi kullanılmaktadır (6). Daha önce yapılan çalışmalarda akut gastroenterit için küçük yaş, erkek cinsiyet, anne sütünün erken kesilmesi, beslenme yetersizliği, mevsim, düşük eğitim düzeyi, temiz su kaynaklarının yetersiz olması, hijyenik koşulların sağlanamaması, el yıkama alışkanlığının bulunmaması ve küçük anne yaşı gibi bir çok risk faktörleri belirlenmiştir (7).

İshallerin enfeksiyon dışında değişik nedenleri olmakla birlikte, özellikle akut ishallerin büyük kısmı enfeksiyöz etkenlerle oluşmaktadır. Bulaşma genellikle fekal-oral yolla olur.

Gelişmemiş ülkelerde bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar daha ağırlıkta iken gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık ishal nedeni Rotavirus ve diğer viral patojenlerdir (8).

Bu çalışmada amacımız çocuk acil polikliniğine başvuran akut ishal vakalarının analizini geriye dönük olarak yapmaktır. Bölgemizde akut gastroenterit olgularına ait demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin bilinmesi ileriye dönük olarak doğru tanı ve uygun tedavi seçimini kolaylaştıracaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akut gastroenteritin en önemli belirtisi olan ishal, bağırsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması ve sekresyonun artması sonucunda dışkıda miktar artışı ile birlikte kıvamının sulu hale gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Dışkı miktarının tayini ile bu tanım daha açık ifade edilebilir; günlük dışkı miktarının süt çocuğunda 10g/kg/gün, daha büyük çocuklarda ise 200mg/kg/gün üzerine çıkması ishal olarak kabul edilir. Bunun yanısıra sadece anne sütü alan bebeklerde her zamankinden daha sık ve sulu dışkılama da ishal olarak tanımlanır (6). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre ishal günde üçten fazla sulu dışkılama olarak kabul edilmekte, klinik olarak akut sulu ishal, akut kanlı ishal (dizanteri) ve persistan ishal (14 günden uzun süren) olarak üçe ayrılmaktadır (9).

a. Akut ishaller: İshal genellikle enfeksiyon etkenleri ile oluşmakla birlikte ilaç yan etkileri, enflamatuvar barsak hastalıkları ve iskemi gibi enfeksiyon dışı nedenlerle de ortaya çıkabilmektedir. Akut gastroenterit tanımı ise gastrointestinal sistemin bakteri, virus veya parazitlerle oluşan enfeksiyonunu tanımlar (5,10). Akut olarak başlayan ve 14 günden kısa süreli, sıklıkla 3-5 gün süren ishal olguları akut ishal olarak adlandırılmaktadır. Temel bulgu sıvı kaybıdır ve dışkıda kan yoktur. Dışkıda kan bulunması dizanteri olarak tanımlanmakta olup mukozal hasar ve bakteriyel invazyon sonucunda ortaya çıkmaktadır.

b. Persistan ishaller: Akut başlayıp 14 gün-30 gün arası süren ishal persistan ishal olarak adlandırılmaktadır (6,9). Gelişmekte olan bölgelerde her yıl beş yaş altı çocuklarda meydana gelen persistan ishal ataklarının % 15'i ölümlerle sonuçlanmaktadır. Persistan ishalde ölüme neden olan etmen malnütrisyon ve persistan ishal arasındaki kısır döngüdür (11).

c. Kronik ishaller: Bir aydan uzun süren ishal kronik ishal olarak tanımlanmaktadır ve sıklıkla kilo alamama, kilo kaybı ile birlikte dir. Enfeksiyonların yanı sıra malnütrisyon

sendromları, besin alerjileri, enflamatuvar barsak hastalıkları başlıca nedenlerini oluşturmaktadır ve beraberinde malnütrisyon varsa morbidite ve mortalite artmaktadır (12).

Bunun dışında ishaller fizyopatolojik mekanizmalarına göre osmotik, sekretuar, enflamatuvar, motilite bozukluklarına bağlı ishaller ve emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller olarak ya da kaynaklandığı bölgeye göre ince bağırsak tipi ya da kalın bağırsak tipi ishal olarak da sınıflandırılmaktadır.

2.2. Epidemiyoloji

DSÖ verilerine göre önlenabilir ve tedavi edilebilir olmasına karşın, ishal yenidoğan dönemi sonrasında beş yaş altı çocuklarda en sık ikinci ölüm nedenidir. Tüm dünyada, yaklaşık olarak 1,7 milyar çocuk her yıl ishalleri hastalıklar geçirmekte ve bunlardan 525.000'i ishal nedeni ile hayatını kaybetmektedir. İshal aynı zamanda 5 yaş altı çocuklarda önemli malnütrisyon nedenlerinden de biridir. Oysa ishale bağlı olarak ortaya çıkan bu tablo temiz ve güvenilir su kaynaklarının ve sağlıklı ve temiz çevre koşullarının sağlanması ile önlenabilir (2,9).

Güney Asya ve Afrika'da ölümlerin % 7,7-8,5'i ishale bağlıdır. Nijerya'da yapılan çalışmalar çocuk ölümlerinin % 16'sının ishale bağlı olduğunu ve ishalin çocuk ölüm nedenleri içerisinde 2. sırada olduğunu göstermektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ishale bağlı 5 yaş altı çocuk ölüm hızı 1,5/100.000 iken Kanada'da 0,8/100.000 olarak saptanmıştır. Avrupa Birliği Ülkeleri'nde ise 0,3 ile 2,3/100.000 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de ise bu oran 3,8/100.000 olarak saptanmıştır (14).

2000 yılında Birleşmiş Milletler Milenyum Zirvesi sonrasında kurulan dördüncü Milenyum Kalkınma Hedefi, 5 yaş altı çocukların ölüm oranlarını 2015'ten önce üçte iki oranında azaltmayı amaçlamaktaydı. Alınan önlemler neticesinde, tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda ishale bağlı ölüm sıklığı 2005 yılından 2015 yılına kadar % 34, tüm yaş gruplarında ise % 20,8 oranında azalmıştır. Türkiye verileri ise çocuk ölümlerinde % 71 oranında azalma

göstermektedir. 2000 yılından beri ishalden kaynaklanan çocukluk ölümleri her yıl ortalama % 6,5 azalmıştır, ancak 2030 hedeflerine ulaşmak için bu eğilimin hızlanması gerekmektedir (14,15).

Çocuklarda birçok virus, bakteri ve parazit gastrointestinal sisteme etki ederek enfeksiyöz ishale neden olabilmektedir. En önemli bulaş yolu fekal-oral yoldur. Viruslara bağlı gastroenteritler özellikle gelişmiş ülkeler olmak üzere dünyada endemik olarak görülen hastalıklardır. Hastane başvuruları kış aylarında artmaktadır. Çok sayıda etken tanımlanmış olmakla birlikte RV ve Noroviruslar en sık rastlanılan viral etkenlerdir (16,17). Bakteriyel etkenlere bağlı olarak gelişen ishaller ikinci sırayı almakta ve *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* gibi etkenler ilk sıraları almaktadır. Gelişmiş ülkelerde tüm ishallerin % 1-8'i paraziter etkenlere bağlı iken bu oran gelişmemiş ülkelerde % 30'a çıkmaktadır. Paraziter etkenler içerisinde *Giardia intestinalis* (*G. intestinalis*) ve *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) önemli yer tutmaktadır (18).

2.3. Patogenez

İshal bağırsaklarda su ve elektrolit emiliminin ve sekresyonunun bozulmasına yol açan normal fizyolojik düzenin bozulması olarak tanımlanabilir. Bu sürecin anlaşılması ishale neden olan patofizyolojik değişikliklerin bilinmesi ile mümkündür.

Normal koşullar altında erişkin bir insanda 2 litresi sindirilmiş, 6 litresi ise vücut sıvı ve salgılarından oluşan yaklaşık 8 litre sıvı ince bağırsağa ulaşır. Bu sıvının çoğu emildikten sonra kalan yaklaşık 1 litre sıvı kalın bağırsağa gelir. Kalın bağırsağın emilim kapasitesi 3-4 litre kadardır ve gelen sıvının büyük kısmı da burada emildikten sonra yaklaşık 200 ml sıvı dışkı ile atılır. Bağırsağın sıvı ve besin maddelerinin sindiriminde emilim ve sekresyon işlevlerine ek olarak, motor fonksiyonlarının da önemli rolü vardır. Beslenmeyi takiben ince bağırsakta artan kasılmalar ile yaklaşık 3 saatlik geçiş süresinin sonunda besinler daha fazla

emilimin yanı sıra rezervuar görevi gören kolona ulaşırlar. Su ve iyon akışı ile motilitenin koordinasyonundaki aksaklıklar klinikte ishal ile sonuçlanır (19).

İshal gelişiminde birçok farklı mekanizma açıklanmış olsa da olguların çoğunda osmos, aktif sekresyon, eksudasyon ya da enflamasyon ve motilite değişikliklerini içeren bir ya da birden fazla patofizyolojik süreç sonunda gerçekleşir.

a. Osmotik ishaller: Bağırsak lümeninde emilemeyen maddelerin varlığı sonucu oluşan osmotik yük hipertonic ortam meydana getirir. Böylece ince bağırsaklarda enterositlerden barsak lümenine su çekilmesi söz konusudur. Kalın bağırsağın normal ve kompensatuvar emme kapasitesi lümendeki artmış suyu emmek için yetersiz kalınca ishal ortaya çıkar. İshalin sebebi bağırsakta emilemeyen solütlerin (laktuloz, polietilen glikol v.b.) ya da malabsorbsiyon sonucu monosakkaridler ve aminoasitler gibi küçük moleküllerin artmasıdır. Ayrıca kısa bağırsak sendromunda ve mukoza hastalıklarında (disakkaridaz enzim eksikliği gibi) benzer şekilde osmotik ishaller görülebilir. Bu tip ishallerde dışkı sulu olup lökosit içermez, aç kalınca ya da emilimi zayıf olan besinlerin kesilmesi ile bağırsak fonksiyonları normale döner.

b. Sekretuar ishaller: Enterositlerdeki sekresyon ve emilim arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak gelişir. Bu tip ishallerde bağırsak lümeninde su ve elektrolit sekresyonu anormal derecede artarak emilim kapasitesinin üzerine çıkmıştır. İnce bağırsaklarda morfolojik olarak bir patoloji yoktur. Temel mekanizma, klor ya da bikarbonat iyonlarının aşırı sekresyonu veya sodyum emiliminin inhibisyonudur. Sıklıkla klor iyonunun kript hücrelerinden siklik adenzin monofosfat (cAMP), siklik guanozin monofosfat (cGMP) veya kalsiyumun artmış uyarısıyla aşırı sekrete edilmesi ishale neden olur. İshal bol suludur ve genellikle lökosit içermez. Gastrointestinal sistemdeki besinlerden etkilenmediği için hastanın aç kalması ishali düzeltmez. Çocuklarda sekretuar ishalin birçok nedeni vardır;

konjenital klor diarezi, VİPOMA gibi hormon üreten tümörler, endojen veya eksojen laksatifler, enterik viruslar ve bakteriyel toksinler sayılabilir.

c. Enflamatuvar ishaller: Bağırsak epiteli dışarıya karşı bariyer oluşturan birçok mekanizma tarafından korunur. Bakteriyel ve viral patojenlerin saldırısı sonrası bu bariyerlerin yıkılarak bağırsak epitelinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması en sık rastlanılan ishal nedenidir. İnce bağırsaklar ve kolonda enflamasyon sonucu bağırsak hücrelerinde hasar, malabsorpsiyon tablosu ve sekresyon artışının görüldüğü ishallerdir. Mukus, kan ve proteinin eksudasyonu ve emilimin bozulması dışkı ile fazlaca su, elektrolit ve protein kaybına neden olur. Mikroorganizmaların kolonizasyonu, epitel invazyonu ile mukozada enflamasyon ortaya çıkar ve lökositler, mast hücreleri ve fagositler tarafından salınan sitokinler enterositleri tahrip eder. Villuslardaki atrofik değişiklikleri kompanse edebilmek için kriptalarda hiperplazi gelişir ve sekresyon artışı olur. Tam olgunlaşmamış hücreler villus hücrelerinin yerini aldığı için emilim bozukluğu ortaya çıkar. Malabsorpsiyon sonucu osmotik ve sekretuar özellikli, protein kaybı ve eksudasyonun da bulunduğu ishal tablosu ortaya çıkar.

d. Motilite/fonksiyon bozukluklarına bağlı ishaller: Sindirim sistemin motilitesinin azalması üst ince bağırsakta intestinal mikrofloranın proliferasyonuna yol açarak, motilitenin artması ise bağırsaktan sıvının geçiş zamanını kısaltarak emilimin azalmasına neden olabilir. İrritabl kolon, dumping sendromu, tirotoksikoz, ve bazen de enfeksiyonlar motilite artışına neden olabilir (8,19,20,21,22).

Akut enfeksiyöz ishaller enterik patojenin virulans mekanizmasına göre enflamatuvar ve non-enflamatuvar olarak sınıflandırılabilirler. Enflamatuvar ishallerde etken bağırsak mukozasına yapışarak invaze olur ve bağırsak hücrelerini tahrip ederek ishale neden olur. Enteroinvazif Escherichia coli (EIEC), Shigella gibi patojenler mukozadaki lenfoid foliküllerin üzerinde bulunan M hücreleri yolu ile epitel hücrelerine invaze olur ve hücre ölümüne, mukozada ülserasyon ve kanamalara neden olurlar. Enterohemorajik Escherichia coli (EHEC) salgıladığı

sitotoksin (Shiga toksin) ile hücrelerde hemorajik nekroza sebep olur. Clostridium difficile (C. difficile) enterotoksin A ve B adı verilen enterotoksinler salgılayarak bağırsak hücrelerinde yapısal ve işlevsel bozukluklara ve sonuçta hücre nekrozuna neden olur. Salmonella kalın bağırsakta hücre içine girer ve monositik ya da nötrofilik infiltrasyona neden olur (19,23).

Non-enflamatuvar ishallerde ise bakteri enterotoksinleri, virusların bağırsak hücrelerinde yaptığı hasar ya da parazitlerin adheransı sonucu ishal gelişir. Kolera, bazı E. coli suşları, Staphylococcus aureus (S. aureus), Clostridium perfringens (C. perfringens), G. intestinalis ve viruslar non-enflamatuvar ishale neden olur (23,24).

2.4. Etiyolojik ajanlar

Akut ishallerin büyük bir kısmından enfeksiyöz etkenler sorumlu olmakla birlikte bunun dışında besin alerjileri ve antibiyotiğe bağlı olarak da oluşabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde etken olarak bakteriler ve parazitler ön plandadır ve tipik olarak yaz aylarında artış kaydedilir. Gelişmiş ülkelerde ise önde gelen etkenler viruslardır ve sonbahar ile ilkbahar arasındaki dönemde daha fazla görülür. Çocuklarda görülen bakteriyel etkenler en sık Enteropatojenik Escherichia coli (EPEC) olmak üzere Shigella spp, Salmonella spp, Campylobacter spp, EHEC, Vibrio cholerae, Vibrio spp, Yersinia spp şeklinde sıralanabilir. Campylobacter türleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda dışkıdan en sık izole edilen etkenler arasındadır. Başlıca akut viral gastroenterit etkenleri ise; özellikle 2 yaş altı çocuklarda RV ve AV'lar, her yaştaki bireyde sporadik veya salgınlar şeklinde Norovirus ve Sapoviruslar ve özellikle 6 yaş altı çocuklar arasında Astroviruslardır. Noroviruslar (NV) bütün dünyada kitlesel salgınlardan sorumludur. Akut paraziter gastroenteritlerin en yaygın etkenleri de G. intestinalis, Cryptosporidium spp, E. histolytica, Dientamoeba fragilis şeklinde sıralanabilir (25). Persistan ishallerde ise en sık bakteriyel neden gelişmekte olan ülkelerde

EPEC ve EAEC olmakla birlikte Campylobacter ve Salmonella daha nadirdir. Gelişmiş ülkelerde ise Norovirus ve Rotaviruslar persistan ishal etkenleridir (19).

Tablo 1. Akut enfeksiyöz ishalde etyoloji (10).

ETYOLOJİ		
1. Viruslar	2. Bakteriler	3. Parazitler
Rotaviruslar	EPEC	G. intestinalis
Noroviruslar	Salmonella spp	E. histolytica
Adenoviruslar (40, 41)	Shigella spp	Cryptosporidium spp
Astroviruslar	C. jejuni	Microsporidia spp
Coronavirüsler	C. coli	Blastocystis hominis
Sapoviruslar	EHEC O157:H7	Dientamoeba fragilis
Pestiviruslar	EHEC (diğer)	
Toroviruslar	Y. enterocolitica	
	Y. pseudotuberculosis	
	V. cholerae O1	
	V. cholerae O139	
	V. parahaemolyticus	
	C. difficile	

2.4.1. Viruslar

Viral gastroenteritler, üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra en sık görülen viral hastalıklardır ve enfeksiyöz nedenli ishaller içerisindeki oranı % 30-70 olarak bildirilmektedir (26).

Gastroenterit etkeni olan viruslar son derece bulaşıcıdır, başlıca fekal-oral yolla nadiren de damlacık yoluyla bulaşır. Sporadik veya endemik olarak görülebilir ve etyolojik ajanların belirlenemediği ishallerin büyük bir kısmında etkilidirler. Hastalıkların çoğu kendi kendini sınırlar ve immün yetmezliği olmayan konaklarda iyileşme tamdır, bununla birlikte ağır dehidratasyona yol açmaları halinde önemli morbidite ve mortalite nedeni olurlar. Virusların neden olduğu gastroenteritler gelişmemiş ülkelerdeki çocuklarda her yıl epidemilere ve ölümlere sebep olurken gelişmiş ülkelerde ise önemli morbidite ve hastaneye yatış sebebidir (23).

ABD’de yılda ortalama 3,5 milyon viral gastroenterit vakası bildirilmekte ve bunların % 35’inin hastaneye yatırılarak tedavisi gerekmektedir. ABD’de en sık RV ve NV’lar görülmektedir (26). Gelişmekte olan ülkelerde bu rakam daha da yüksektir (125 milyon vaka/yıl) ve bu vakaların 18 milyonu şiddetli dehidratasyon ile seyretmektedir (27). İnsanlarda gastroenterite yol açan başlıca viruslar; RV, NV, Enterik AV’lar, Sapovirus ve Astroviruslardır. Diğer viruslar arasında nosokomiyal salgınlara yol açabilen ve çocuklarda persistan ishale sebep olan Toroviruslar ve daha çok hayvanlarda ishal yapan ancak iki yaşından küçük çocuklarda da gösterilmiş olan Pestiviruslar gibi daha nadir gastroenterit yapan etkenler yer almaktadır (28). Çocuklarda viral nedenli ishallere sık rastlanır. Viral gastroenteritlerde ve gıda intoksikasyonunda kusma özellikle önemli bulgu iken bakteriyel gastroenteritlerde ishal daha ön plandadır (23). Dışkıının kan ve lökosit içermemesi öncelikle viral bir ishali düşündürmelidir (29).

Gelişmiş ülkelerde viral gastroenteritler (% 70-80);

- Rotavirus (en sık)
- Norovirus (Norwalk virus)
- Enterik Adenovirus
- Calisivirus
- Astrovirus
- Enterovirus (26).

2.4.1.1. Rotavirus

Rotavirus (RV) reoviridae familyasında yer alan, zarfsız, 70 nm çapında, kapsidi ikosahedral, genomu lineer 11 segmentli, çift sarmallı bir RNA virusudur. Elektron mikroskopisi ile tekerleğe benzer görünümünden dolayı bu ismi almıştır. Genom segmentlerinin her biri, en az bir viral protein kodlar; bunların 6'sı yapısal (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7), 6'sı ise yapısal olmayan proteindir (NSP1-6). Ağırlıklı olarak VP6 yapısal proteini tarafından aktarılan grup özelliğine göre RV'lar 8 gruba (A-H) ayrılmaktadır (30).

RV enfektif partikülü üç tabakalı olup; dış kapsid, iç kapsid ve internal kordan oluşur. Dış kapsid yapı proteinleri VP4 ve VP7'den oluşur ve bunlar koruyucu humoral immunitenin ana hedefleridir. Yapısal olmayan NSP4'ün bir viral enterotoksin olduğu saptanmıştır. İç kapsid VP6'dan oluşur ve koru çevreler. RV kapsid proteinlerinin antijenik özelliğine göre serolojik olarak grup, subgrup ve serotiplere ayrılır. İç kapsid proteini VP6, virusun en önemli antijenik determinantıdır ve non-nötralizan antikor cevabı oluşturur (31). RV alt grup tanımı VP6'ya göre yapılır. RV'lar VP6 glikoproteinindeki farklılıklara göre A'dan G'ye (A, B, C, D, E, F, G) kadar adlandırılan 7 gruba ayrılır (32). İnsanlarda yalnızca RV grup A, B ve C enfeksiyon yapmaktadır. İnsanlardaki gastroenteritlere en sık A grubu Rotaviruslar yol açmaktadır. RV

serotiplerinin dağılımı farklı coğrafi bölgelerde ve zaman içinde değişiklik gösterir. Major antijenik epitop viral dış kapsit proteini VP7 ve VP4'tür (33,34). RV'lar her bir grubu içerisinde virusun temel dış kapsid proteinleri olan VP4 ve VP7'ye karşı oluşan monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan nötralizasyon testi ile daha alt serotiplere ayrılırlar. VP4 ve VP7 hücreye bağlanma ve girişten sorumludur, aynı zamanda spesifik koruyucu nötralizan antikor oluşumunu uyarırlar (35). Grup A RV'lerin G ve P serotiplemesi yerine günümüzde alternatif olarak VP7 ve VP4 genom segmentinin nükleik asit dizisindeki farklılıklara göre G ve P genotiplemesi yapılmaya başlanmıştır. Grup A RV'lar şimdiye kadar 23 G genotipi (G1-G2-G3) ve 31 P genotipi tanınmıştır. En az 10 adet G ve 11 adet P tipinin insanları enfekte ettiği gösterilmiştir. (36). İnsanlarda dünya genelinde RV gastroenteriti ile ilişkili en yaygın genotipler G1, G2, G3, G4 ve G9 olup G1 en baskın olanıdır. Bu genotipler bütün serotiplerin % 90'dan fazlasını oluşturur (37). İnsanlarda en yaygın P genotipleri P8 ve P4'tür. P8 insan RV tiplerinin % 90'dan fazlasını oluşturur. P8 genotipi P1A serotipine karşılık gelir. Dünya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalar en çok G1P1A[8] ve sıklık sırasına göre G3P1A[8], G4P1A[8], G2P1B[4] ve G9P1A[8] olmak üzere beş genotip kombinasyonunun insanlarda RV enfeksiyonlarının yaklaşık % 90'ından sorumlu olduğunu göstermiştir (38,39). RV tüm dünyada 5 yaş altı çocuk ishallerinin en sık etkenidir ve akut gastroenterit vakalarının % 35-40'ından sorumludur. RV özellikle 2 yaş altı en önemli akut ishal etkeni olmasının yanı sıra hastane kaynaklı ishalin de en önemli nedenidir. Özellikle küçük çocuklarda hastane yatışlarına hatta ölüme sebep olabilmektedir (40,42). Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda akut ishallerin çoğundan ve AGE nedenli ölümlerin % 10-20'sinden sorumludur ve tüm ölümlerin % 90'ından fazlası gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (43).

Avrupa Birliği Ülkeleri'nde bir yılda 5 yaş altı yaklaşık 23 milyon çocukta RV enfeksiyonu görülmektedir ve 72000-77000 hastane yatışına sebep olmaktadır. Avrupa Birliği

Ülkeleri'nde hastanede yatan RV gastroenteritlerinin % 21'i nosokomiyal enfeksiyonlardır (44).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin % 30-50'sinden RV'ların sorumlu olduğu görülmüştür. İshal nedeniyle hastaneye yatış endikasyonu olan çocukların % 53'ünde RV pozitif saptanmıştır. G1P [8] (%76) en sık görülen tür olarak saptanmış, G2, G4 ve G9 türlerinin bunu izlediği görülmüştür (45). Aynı şekilde 2000-2001 yıllarında yapılan bir çalışmada G1 (% 75,1) en sık görülen tür olarak bildirilmiştir (46).

RV tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde aynı sıklıkta görülmektedir (demokratik virus). RV esas olarak infantlarda ve küçük çocuklarda ağır gastroenterit yapar ve ishale bağlı hospitalizasyonların yaklaşık 1/3'ünden sorumludur. Her yaşta görülebilirse de en sık 6-24 aylık çocukları etkiler. Bu dönemin sonunda hemen hemen bütün çocuklarda parsiyel bir immünite ortaya çıkar. Re-enfeksiyonlar bundan sonra yaygın olarak görülür, ancak hafif ve subklinik seyrederek (47,48). İnsanda A, B, C grupları enfeksiyon yapar. Çocuklarda A grup erişkinlerde çoğunlukla B grup RV'lar etkindir. Grup C genellikle hayvanlarda etken olmakla birlikte çocuklarda ishal etkeni olabilir. Enfeksiyon ne kadar erken yaşta geçirilirse o kadar ağır seyrederek (49).

RV son derece bulaşıcıdır ve başlıca fekal-oral yolla yayılır. RV çevrede dirençli kalabildiğinden kişiden kişiye bulaşma, kontamine gıda ve su ile bulaşma ve oyuncak veya kontamine yüzeylerle temas sonucu bulaş olabilmektedir. Kreş ve yuvalarda tekrarlayan ishallerden sıklıkla sorumludur. Toplumda RV enfeksiyonları daha çok 6-24 ay arası yaş grubunda görülmesine karşın nosokomiyal RV enfeksiyonları özellikle 0-5 aylık bebeklerde görülür (41). Yatırılarak izlenen RV enfeksiyonlarının yaklaşık 1/3'ü nosokomiyal enfeksiyonlardır. Yenidoğan bebekler anneden geçen antikorlar ile korunur (50).

RV tropikal ülkelerde tüm yıl boyunca, ılıman ülkelerde Kasım ayı ile Nisan ayı arasında daha sık görülür. İstanbul'da da ılıman iklim hakimdir. İstanbul'da Melike Keser tarafından

yapılan çalışmada RV pozitifliğinin Aralık-Mayıs ayları arasında daha fazla olduğu saptanmıştır (51,52).

- Patogenez: RV bir kaç mekanizmayla ishale neden olur;

1. Malabsorbsiyon (mikrovillus ve enterosit hasarına sekonder),
2. Enterik sinir sistemi hasarıyla, mikrovillus iskemisi,
3. NSP4 ile aşırı enterotoksin etkisiyle intestinal sekresyona neden olarak (35).

Bağırsakta esas hasar NSP4 proteini tarafından oluşturulur. Başta jejunum olmak üzere ince barsak epitel hücrelerini etkiler. NSP4 peptitlerinin toksik etkisi hem osmotik hem de sekretuvar ishale neden olur. Mide asidine dirençlidirler. Epitel hücre villuslarında kısalma ve atrofi gibi dejenerasyon, epitel hücrelerinde yassılaşma, mikrovillus kaybı ve ince barsak yüzey kaybına neden olurlar. İnce barsak yüzey epitelinden salgılanan diasakkaridaz enzim aktivitesinin kaybına neden olurlar. Sonuç olarak şeker Emilimi bozulur ve osmolariteyi artırarak diareye neden olurlar (49).

-Klinik: RV enfeksiyonu olan çocuklar semptomatik olmadan 2-3 gün önce ve semptomların başlangıcından iki hafta sonraya kadar virusu yayarlar ve dolayısıyla 2 hafta süreyle bulaşıcıdırlar. Kuluçka süresi 1-3 gündür. RV, tekrarlayan ataklarda genelde ciddi AGE bulgularına sebep olmaz. İlk geçirilen RV enfeksiyon atağı, takip eden RV enfeksiyon atağının daha selim seyretmesini sağlar. İlk atak bir nevi doğal aşılama etkisi göstererek tekrarlayan atakların seyrini ve şiddetini hafifletir. İlk enfeksiyonun ardışık enfeksiyonlar için koruyuculuk sağlaması 5 yaş üstündeki çocuklarda RV enfeksiyonlarının daha nadir veya asemptomatik görülmesine neden olmaktadır (53).

1-3 günlük kuluçka süresinden sonra ani kusma ve ateş gelişir, 24-48 saat sonra ishal başlar ve genellikle 3-8 gün sürer. Olguların yarısına yakınında ateş görülür ve genellikle hafiftir. Ancak 1/3'ünde ateş 39 °C'den yüksek olabilir. Özellikle küçük çocuklarda dehidratasyon,

elektrolit dengesizliği ve asidoz sık gelişir. Yapılan çalışmalarda en sık rastlanan klinik bulgular kusma, ishal, ateş ve dehidratasyondur (54).

RV'ların gastrointestinal sisteme sınırlı enfeksiyon oluşturduğu dűřünülmekteydi, fakat son çalışmalarda hem immunkompetan kişiler hem de immunsuprese olan enfekte ocuklarda RV antijen veya viral RNA'nın birçok ekstraintestinal dokuda tespit edildiği bildirilmiştir. Bu bulguların klinik önemi açık değildir. RV gastroenteritine sahip çocuklardan alınan serum örneklerinin % 43-66'sında viremi görülür. Birçok alışmada RV gasroenteriti olan çocuklarda santral sinir sistemi (MSS) enfeksiyon sıklığı % 2-5,7 arasında değişmektedir (53,55). in'de yapılan bir çalışmada AGE'ye bağlı 'sütçocuğu konvülziyonu' ishalden ortalama 2-3 gün sonra gelişmiş % 26,5'inde RV pozitif saptanmış ve hiçbirinde nörolojik sekel kalmamıştır (56).

-Tanı: RV tanısı virusun hücre kültüründe izolasyonu, viral antijenin aranması ve viral nükleik asitin gösterilmesi esaslarına dayanır. RV çeşitli ticari antijenik deneyler, RT-PCR, elektron mikroskopisi, immun elektron mikroskobu, enzim immunoassay, lateks aglütinasyonu, fluoresan antikor testi (FA), agar-jel immunodifüzyon, viral RNA yönünden poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve hücre kültürü dahil çeşitli tekniklerle tespit edilebilir. Bu yöntemlerin çoğu enfekte çocukların gaitasında virus varlığı çok yüksek miktarlarda olduğu için RV aranmasında verimli olmaktadır (57).

Dışkı ya da rektal srntlerde viral antijenin tespiti en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. İncelemede dışkı rneği veya rektal sürüntü kullanılabilmekte, test taze veya -70 C'de saklanmış örneklerde uygulanabilmektedir. Dışkıda RV antijenlerinin gösterilmesine dayanan lateks aglütinasyonu (LA) ve enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) gibi testler maliyeti düşük ve hızlı sonuç alınması nedeniyle daha sık olarak kullanılmaktadır. RV gastroenteritine en sık neden olan 20 grup A antijeninin dışkıda saptandığı ve RV ve AV'un

(serogrup 40 ve 41) birlikte arandığı hızlı testlerin duyarlılığının % 86-100, özgüllüğünün ise % 87-95 arasında değiştiği ifade edilmektedir. Bu testlerin viral atılımın çok yüksek olması nedeniyle semptomların başlamasından sonraki ilk beş gün içerisinde yapılması önerilir.

-İmmünizasyon: RV birçok kimyasal dezenfeksiyona dirençli ve ısıya dayanıklıdır. Çok dirençli bir mikroorganizma olması nedeniyle bakteriyel gastroenteritlerden korunmada temiz içme suyu sağlanması ve hijyen koşullarının iyileştirilmesi RV gastroenteritlerinin önlenmesinde yeterli değildir. Gelişmiş ülkelerde sanitasyon, güvenilir su kaynakları ve oral rehidratasyon tedavisi ile bakteriyel ishallerin morbidite ve mortalitesinde önemli azalma olmasına rağmen RV'a bağlı gastroenteritlerde azalma olmamıştır. Bu nedenle bu kadar ağır hastalık yüküne sahip RV hastalıklarından korunma ancak aşılama ile sağlanabilecektir.

RV'a karşı immün yanıt VP7 dış kapsit anijenine karşı çok etkindir. 10 adet serotip vardır (G1-G10). Aşı için G ve P serotip ve genotipleme yapılmıştır. En sık görülen G1P8 Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da % 70'ten çok, Asya ve Güney Amerika'da % 30, Afrika'da % 23 oranında saptanmıştır (58).

Halen kullanılmakta olan iki tip oral aşı mevcuttur. ABD'de 2006 yılında lisans alan pentavalan RV aşısı (Rotateq) ile 2007 yılında sütçocuklarının % 50'si aşılanmıştır. European Agency for the Evaluation of Medicinal Product (EMA) tarafından 2006'da Rotarix (monovalan) ve Rotateq aşısına lisans verilmiştir (59). Aşı yapılan çocukların % 90'ı ciddi RV enfeksiyonundan % 70'i herhangi bir RV enfeksiyonundan korunmuş olur. Yapılan çalışmalar aşı sonrası RV ishal sıklığının azaldığını göstermektedir. ABD'de RV aşılması öncesi 2006'da RV enfeksiyonu 55000-75000 civarında hastane yatışına sebep oluyordu. Aşılama sonrası yatışlar 2007'de % 17, 2008'de % 45 oranında azalmıştır. Aşılanmamış gruptaki yatış oranı da azalmıştır (toplumsal immünite) (60). Güney Afrika'da RV aşısı öncesi ve sonrası veriler; aşılama öncesi 2009 yılında % 46 RV, aşılama sonrası 2010 yılında % 33

RV, 2011 yılında % 29 RV bulunmuştur (61). Başka bir çalışmada ABD’de yatış oranı aşı öncesi 2006 yılında 101/10000, aşı sonrası 2007 yılında 85,5/10000, 2008 yılında 55,5/10000 bulunmuştur (62). Bu bulgular aşının etkinliğini çok belirgin olarak desteklemektedir.

Rotarix, zayıflatılmış canlı monovalan oral bir aşıdır (G1 P8), en sık görülen insan VP7, VP4 antijenlerini içerir. Ciddi RV enfeksiyonundan % 95,8 koruduğu belirtilmiştir. Rotateq (Pentavalent Human-Bovin Reassortant), 5 sığır-insan reassortan RV suşu sayesinde G1, G2, G3, G4 ve P8 yüzey proteinlerini içeren pentavalan bir aşıdır. Ciddi RV enfeksiyonundan % 94,3 ve herhangi bir RV enfeksiyonundan % 58,3 korumaktadır (49).

Aşılar en erken 6 haftalıkken en geç 12 haftalıkken başlanmalı ve 32 haftadan önce (8 ay) tamamlanmalıdır. Aşının ilk dozu en geç bebek <12 hafta (3 aydan önce) ise yapılır 3 aydan büyük bebeklere aşılama önerilmez. Oral aşılama Rotarix (monovalan human) ile 2 doz, Rotateq (pentavalan human-bovin) ile 3 doz yapılır. İki aşı arasında en az 4 hafta olmalıdır. Aşı en erken 6. haftada (1,5 aylık) ilk doz, en geç 16. haftada (4 aylık) ikinci doz yapılmalıdır ki invajinasyon önlenebilsin. Çünkü invajinasyon en sık 4. aydan 9. aya kadarki zaman diliminde oluşur. Hafif ishal ve hafif enfeksiyonlar aşıya engel değildir ve çocuk RV enfeksiyonu geçirmiş olsa bile aşı yapılmalıdır. İlk yapılan aşı ile aşılama devam edilmesi tavsiye edilir, aşı kusulursa tekrar edilmez. RV aşıları diğer aşılarla eş zamanlı olarak yapılabilir. Kan veya kan ürünü veya immunglobulin verilen bebeklere istenilen zamanda aşı yapılabilir (49,50,61,62).

Aşıya bağlı yan etki sıklığı düşüktür. Genel olarak ilk dozdan sonra iritabilite oluşur. Çocukların 1/3’ünde hafif ateş görülebilir. Ateşli olguların % 3’ünde ateş 39 °C’ nin üzerinde olabilir. Daha önceki yıllarda üretilen (1998 yılı) RV aşıları ile çocuklarda invajinasyon sıklığında artış görülmesine karşın yeni nesil aşılarla invajinasyon sıklığı plasebo grupla yaklaşık olarak aynı bulunmuştur (63).

Aşı için kontrendikasyonlar; aşırı duyarlılık, aşı içeriğine duyarlılık, GIS konjenital malformasyonları, invajinasyon anamnezi, ağır immun yetmezliği içerir. Aşılanan çocuklar özellikle ağır immun yetmezlikli kişilerle temas kurmamalıdır (49,63).

-Korunma: RV, birçok dezenfektana ve sıcaklığa dayanıklıdır. % 0.1'lik o-fenil fenol ve % 79'lük etanollü dezenfektan spreyleyler ile etkisiz hale gelebilir. Ancak toplumun istenen düzeyde korunması aşı ve sanitasyon koşullarının düzeltilmesi ile gerçekleştirilebilir (49).

2.4.1.2. Adenoviruslar

İnsan Adenovirus (AV) ilk kez 1953 yılı'nda Rowe ve arkadaşları tarafından izole edilmiş, günümüze kadar da 40'tan fazla farklı serotipi tanımlanmıştır. AV'lar çift zincirli, zarfsız DNA viruslarıdır. Genelde solunum yolu enfeksiyonu etkenidirler ve damlacık yoluyla bulaşır. Kalabalık ortamlardan, yüzme havuzlarından bulaşarak konjonktivite neden olabilirler. Sadece serotip 40 ve 41, daha nadir olarak da serotip 31 gastroenterite neden olur ve fekal-oral yolla bulaşır. Özellikle 5 yaş altındaki çocukları etkiler.

Bebekler ve çocuklardaki gastroenteritlerin sık görülen nedenlerinden biri olan AV'lar ikinci sırada viral AGE etkenidirler (64). ABD'de RV'tan sonra ikinci en sık görülen viral gastroenterit etkeni olduğu bildirilmektedir (26). Yapılan çalışmalar sonucunda enterik AV'ların çocukluk çağı gastroenteritlerinin % 3,1-13,5'inde etken olduğu gösterilmiştir (65, 66, 67).

Enterik AV'lar isimlerini lenfoid dokuya olan tercihlerinden alırlar. Bu organlarda uzun süreli enfeksiyonlar yapabilirler ve solunum yolu hastalıkları veya keratokonjonktivit epidemilerine neden olabilirler (68). Çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir bölümü (% 18

55-60) AV enfeksiyonlarıdır. Ayrıca invajinasyon ve mezenterik lenfadenopati, özellikle immun yetmezlikli hastalarda hemorajik sistit yapabilmektedir (40,42).

İnkübasyon süresi (8-10 gün) ve ishal süresi (14 güne dek) RV'a göre genellikle daha uzundur. Hastaların yarısında dehidratasyon bulguları saptanır. 1-2 günlük kusma sonrasında sulu ishal öne çıkar. Hafif ateş sıktır. Bulantı ve karın ağrısı da görülebilir. Çoğu hastada dehidratasyon genelde şiddetli olmaz. Klinik bulgular RV ishallerine göre daha uzun olup ishal yıl boyunca görülebilir ancak yaz aylarında biraz daha fazla görülür (38, 69).

Tanı genellikle klinik bulgulara dayanır. Dışkıda ELISA ile tip 40 ve 41'e spesifik monoklonal antikorlar aracılığıyla veya PCR ile tanınabilir. Enterik AV'lar diğer AV'ların aksine, konvansiyonel hücre kültürlerinde üretilemezler. Kültür uzun zaman aldığından, rutin tanıda yeri yoktur (38). AV'un özgül tedavi ve aşısı yoktur. Sıvı kayıpları için gerekli önlemler alınır. Non enterik AV'lar için aşı çalışmaları devam etmekle birlikte halen çevresel faktörlerin iyileştirilmesi korunmada önemlidir (68).

2.4.1.3. Caliciviruslar

Küçük, yuvarlak, zarfsız, 27-40 nm çapında RNA viruslarıdır. Bu grup altında Norwalk benzeri viruslar (Norovirus) ve Sapora benzeri viruslar yer almaktadır. Okullarda, bakım evlerinde ve kreşlerde salgınlara neden olabilirlerse de nadiren hastaneye yatmayı gerektirirler (42,70).

-Norovirus: Bakteriyel olmayan ishal salgınlarının en sık nedenidir. Human Norovirus (NV) kontamine su ve yiyeceklerle ya da kişiden kişiye bulaşır. NV'un 3 serotipi (I,II,IV) mevcuttur. 24-48 saat kuluçka süresi mevcuttur. Bulantı, kusma, ishal 24-48 saat sürer (71,23). Viral gastroenteritlerde bulaşma özellikle kişiden kişiye temasla olmakla beraber NV'un (Norwalk-like virus) sıklıkla yiyeceklerle bulaşması diğer viral AGE'lerden farklıdır (37).

Her yıl tüm dünyada 1 milyar çocuk NV enfeksiyonlarından hastane polikliniklerine başvurmakta ve her yıl tüm dünyada 218000 ölüm vakası görülmektedir. Dünya genelindeki tüm AGE salgınlarının % 60'ından, besin ilişkili ishallerin % 50'sinden sorumludurlar (72). Özellikle okul, hastane, restoran, askeri birlikler ve hapisane gibi kalabalık yerlerde epidemik AGE'lerden sorumludur (72,73). El yıkama, yüzey dezenfeksiyonu, sanitasyon halen en iyi korunma yöntemidir. Aşı çalışmaları gerekli olup halen intranazal aşı üzerinde durulmaktadır. Tedavi, tüm viral akut gastroenteritlerde olduğu gibi sıvı-elektrolit tedavisi ve semptomatik tedavidir (73,74).

2.4.1.4. Astroviruslar

İlk kez 1975'te tanımlanan 28 nm boyunda tek iplikli RNA virusları olup AGE etkeni olarak rastlanabilir. 5 değişik antijenik tipi vardır. Okul yaşlarındaki çocuklar Astroviruslara % 64-87 oranında seropozitivite göstermektedir. Neden olduğu semptomlar ve hastaların yaş grubu RV gastroenteritine benzemekle birlikte, dehidratasyona daha az neden olurlar. Astroviruslara bağlı ihaller tüm yıl boyunca görülebilirse de, kış ve ilkbahar aylarında daha siktir. 3-4 günlük bir kuluçka dönemini izleyen ve 2-3 gün boyunca sulu ishal, kusma, ateş, baş ve karın ağrısı şeklinde seyreden semptomlar görülür. Astroviruslar, RV'lara göre daha düşük prevalanslarda ve daha az ciddiyet gösteren klinik semptomlara yol açarlar (75,76,77).

2.4.1.5. Coronaviruslar

Coronaviruslar 180-200 nm çapında RNA viruslarıdır. Güneşe benzediklerinden bu isim verilmiştir. Hayvanlarda ishale, insanlarda soğuk algınlığına yol açarlar. Bununla birlikte bazı ishalleri çocukların dışkılarından da izole edilmiştir. Çocuklardaki akut ishallerin etyolojisinde diğer virusların rolleri daha azdır (42,78).

2.4.1.6. Enteroviruslar

Poliovirus, Coxsackievirus ve Echovirusları içerir. Daha çok asemptomatik enfeksiyon yapmakla birlikte, ateşli hastalık, poliomyelit, aseptik menenjit ve el-ayak-ağız hastalığına yol açabilirler. Nadiren ishale neden olabilmektedirler (79,80).

2.4.1.7. Toroviruslar

Hem hayvanlarda hem de insanlarda patojeniktir. Zarflı, tek sarmallı, RNA viruslarıdır. Toroviruslar daha çok 2-12 aylık bebeklerde sulu ishale neden olurlar. Genellikle elektron mikroskobu ile teşhis edilirler. Genelde immun sistemi zayıf ve hastanede yatan çocuk hastalarda görülürler (81,82).

2.4.1.8. Hepatit E virusu

Tek iplikli RNA viruslarıdır. Özellikle hamile kadınlarda enfeksiyon etkenidir. Epidemiler dışkıyla enfekte sularla olur. RT-PCR ile test edilirler. Hepatit ile birlikte AGE semptomları görülür (42)

2.4.2. Bakteriler

Gelişmiş ülkelerde bakteriyel ishaller tüm ishallerin % 10-20'sinden sorumludur. Ancak az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kalabalık yaşam koşulları, yetersiz altyapı, yetersiz beslenme ve temiz su kaynaklarının kısıtlılığı gibi nedenlerle daha sık görülmektedir (83).

ABD'de yapılan çalışmalarda AGE etkenleri olarak sırayla % 70 viruslar, % 20 bakteriler, % 10-15 oranında parazitler olduğu bildirilmektedir (84). Gelişmekte olan ülkelerde 0-2 yaş arası çocuklarda akut ishallerin yaklaşık % 50'si RV'lar, % 25'i E. coli, % 10'u Salmonella, % 5'i Shigella enfeksiyonlarına bağlıdır (6). Ülkemizde 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise viral etkenler % 40, bakteriyel etkenler % 25 ve paraziter etkenler ise % 20 sıklıkta bulunmuştur (85).

Gastrointestinal sistemin esas florasını gram pozitif-negatif anaeroplara oluşturur. Bu bakterilerin patojen bakterilerin kolonizasyonu ve üremesini engellemede önemli bir rolü vardır. Gram negatif enterik çomaklar floranın küçük bir bölümünü oluşturur. Gastrointestinal sistemde enfeksiyon yapan bakteriler genelde enterik gram negatif çomaklardır. Çoğu bakteriler için toprak ve su alternatif bir yaşam alanıdır ve kuruluğa duyarlıdırlar. Sıklıkla besin ilişkili ishallerin neden olurlar. Fekal-oral bulaşım esas bulaş yoludur. Bulaş kontamine yiyeceklerin tüketilmesi ile meydana gelir. Bazı bakteriler toksin üreterek enflamatuvar olmayan bazıları ise mukozal invazyon ile enflamatuvar ishale neden olurlar. Klinik olarak viral gastroenteritlere benzeseler de yüksek ateş, kanlı dışkılama ve dışkı mikroskopisinde lökosit varlığı viral ajanlardan ayırımlarında önemlidir (83,86).

E. coli, Campylobacter, Salmonella ve Shigella bakteriyel ishallerin en sık nedenleridir. Ülkemizde yapılan çalışmalar da bu verileri desteklemektedir. Besin ilişkili salgınlarda Salmonella ve Campylobacter sık olarak karşımıza çıkarken, Shigella, E. coli, Yersinia, Listeria ve Vibrio türlerine daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Antibiyotik ilişkili ishallerde

Clostridium difficile (*C. difficile*) ve daha az sıklıkta *Klebsiella oxytoca* etken olabilmektedir (68,83,86,87).

Normal floranın bozulması ile bu patojenler kolaylıkla enfeksiyona neden olabilmektedir. Gastrik asidite, mukozal müsin, antibakteriyel enzim ve safra tuzları, sekretuar IgA ve intestinal peristaltizm doğal dirençten sorumlu faktörlerdir. Konağın immun sisteminin zayıf olması, mevcut hastalıklar, ilaç kullanımı, malnütrisyon ve kötü hijyenik koşullar enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır (83).

Ateş, kanlı ve mukuslu dışkılama bakteriyel ishal akla getirmelidir. Bu semptomları olan çocuklarda dışkı mikroskopisi ve dışkı kültürü değerlendirilmelidir. Antibiyotik kullanım öyküsü bulunan hastalarda dışkıda *C. difficile* bakılmalıdır. Dışkı mikroskopisinde 5 ve üzerinde lökosit varlığı invazif bakteriyel etkenleri düşündürmekle birlikte viral AGE'lerde de dışkıda lökosit görülebilir. Tedavide rutin antibiyotik kullanımı önerilmez, gerektiğinde etkene özgül tedavi verilir. Ölümler başlıca sıvı ve elektrolit kaybına bağlı olduğundan bu kayıpların yerine konması tedavinin temelini oluşturur (8,23,86).

2.4.2.1. Escherichia coli

Enterobacteriaceae ailesindedir. Gram negatif, fakültatif anaerop ve hareketli basildir. Suşlar O, H ve K antijenlerine göre tiplendirilirler. İnsanlarda ve hayvanlarda kalın barsak florasının üyesidir. *Escherichia coli* (*E. coli*) hücreleri bağırsak hücrelerine yapışmasını sağlayan fimbria ve pilus adı verilen yapılara sahiptirler. Gerek gastrointestinal sistem gerekse extraintestinal sistem enfeksiyonlarına neden olabilirler (42,83)

E. coli suşlarının çoğu, enfekte insanlardan, taşıyıcılardan ya da insan veya hayvan dışkısıyla kontamine yiyecekler ve sulardan bulaşır. Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) 0157:H7 'hemorajik kolit' ve Hemolitik Üremik Sendrom (HUS) etkeni olup iyi pişmemiş

biftek, pastörize edilmemiş süt ve sığır dışkısıyla kontamine olmuş çeşitli yiyeceklerle bulaşır. Salgınlarda insandan insana bulaşma sıktır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde beş yaşından küçük çocuklarda akut ishallerde en sık tespit edilen bakteriyel gastroenterit etkenleridir (% 30-40) ve genellikle gelişmekte olan ülkelerin çoğunda endemik olarak bulunurlar. E. coli, sistit ve piyelonefrit gibi idrar yolu enfeksiyonlarının da en önemli nedenidir (83,87,88,89).

Enterotoksijenik Echerichia coli (ETEC): Turist ishalinin etkenidir. İnsan dışkısıyla kontamine besinler ve sularla veya kişiden kişiye temasla bulaşır. ETEC'in endemik olduğu bölgelere (gelişmekte olan ülkeler) seyahat edenlerin enfekte içme suyunu almalarından sonra ortalama 3 gün içinde oluşan ve 4-5 günde iyileşen ishale (turist ishali) neden olurlar (90). Hastalık kısa süre içinde başlar ve genellikle kan, mukus ve lökosit olmayan sulu ishal şeklindedir. Ateş ve kusma hastaların çok az kısmında görülür. İshal, hafif ve kendini sınırlandıran özellikte olabileceği gibi koleraya benzer şekilde çok fazla sayıda dışkılama şeklinde de görülebilir. ETEC gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda en sık izole edilen bakteriyel enteropatojendir ve yaklaşık iki yüz milyon ishal olgusuna ve 380.000 civarında ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (89,91).

Enteropatojenik Echerichia coli (EPEC): Süt çocuğu diyarelerinin önemli etkenlerindedir. İnce bağırsak mukoza hücrelerini enfekte ederek, mikrovilluslarda yapısal hasar oluşturarak non-enflamatuvar sulu dışkılamaya neden olur. Bebeklerde ve iki yaş altı çocuklarda ishalin önemli nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle hastane kreşlerinde salgınlara yol açmaktadır. Bağırsak hasarından şiga benzeri toksinler sorumludur (83,88,89)

Enterohemorajik Echerichia coli (EHEC): Kalın bağırsaklara yapışarak ekzotoksin üretir (verotoksin veya şiga benzeri toksin) invazyon ya da enflamasyon yapmadan ağır kanlı diyareye neden olur ve bu tabloya 'hemorajik kolit' denir. 0157:H7 tipi en sık verotoksin

üreten *E. coli* tipidir. Hemolitik üremik sendrom (HUS) nedenidir (91). Esas rezervuar sığırdır. Hamburgerlerin iyi pişirilmemesiyle bulaşabilir (Big Mac Sendromu). Çiğ sütte de shiga toksin üreten *E. coli* tespit edilmiştir. Bu nedenle sütlerin kaynatılması, pastörizasyonu ve etlerin iyi pişirilmesi hastalığın önlenmesi açısından önemlidir (87,93).

Enteroinvazif *Echerichia coli* (EIEC): ‘Dizanteri benzeri sendrom’un (ateş, kanlı dışkılama) sebebidir. EIEC, kolon mukozasını invaze eder ve abdominal kramp, ateş, halsizlik, sulu ishal ve toksemi ile karakterizedir. Dizanteri % 10 hastada vardır ve az miktarda kan ve mukus görülür. Salgınlar genellikle besin ve su kaynaklıdır (42,45,83,89)

Enteroadesif *Echerichia coli* (EAEC): Gezgin diarezi ve küçük çocuklarda persistan diare etkenidir (42,83).

Kültür-antibiyoqram sonucuna göre trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), ampisilin ya da seftriakson ile tedavi edilir, direnç gelişiminde ofloksasin, siprofloksasin tercih edilebilir (89).

2.4.2.2. *Salmonella*

Salmonella türleri oldukça sık enfeksiyonlara neden olduğu için tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunudur. İnsanlarda gastroenterit, enterik ateş (tifo, paratifo) ve sistemik enfeksiyona neden olurlar.

Enterobacteriaceae ailesine ait, gram negatif, sporsuz, enterik çomaklardır. *Salmonella typhi* (*S. typhi*), *Salmonella paratyphi* (*S. paratyphi*) A,B,C, *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*), *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) olmak üzere 3 türü ve bilinen 2400 serotipi vardır. Bunlar arasında en sık rastlanan *S. typhimurium*’dur. Termostabil (O), kirpik termolabil (H) ve kapsül (Vi) olmak üzere 3 ana antijeni vardır. Lipopolisakkarit (Lipit A ve

O antijenleri) ve Vi antijenleri virulansı oluşturur. İnce barsak epiteline nüfuz ederler. Fakültatif hücre içi parazitlerdir. Fagositozda canlı kalarak taşıyıcılık oluşturabilirler. Soğuğa dirençli, ısıya dirençsizdirler, kaynatılmakla ölürlür. MacConkey besiyerinde üretilirler (88).

S. typhi sadece insanlarda patojendir ve insanlar S. typhi'nin tek rezervuarıdır. Fekal-oral yolla bulaşır. Diğer tüm Salmonella suşlarının evcil ve vahşi hayvanlardan oluşan geniş bir rezervuarı vardır ve özellikle sürüngenler (yılan, kaplumbağa, kertenkele), kurbağalar, kuşlar (civciv) ve evcil hayvanlar Salmonella enfeksiyonlarının bulaşmasında rol oynayabilir ve temastan sonra hijyen kurallarına mutlaka uyulmalıdır. Nontifoidal Salmonella enfeksiyonları sporadik veya özellikle yiyecek kaynaklı salgınlar (besin zehirlenmesi) şeklinde görülürler. Kümes hayvanları ve bunların ürünleri (özellikle yumurta), sığır ve domuz eti, çiğ süt ve süt ürünleri ve dondurmanın da aralarında olduğu yiyeceklerin yenmesinden sonra Salmonella salgınlarının geliştiği bilinmektedir. Kronik taşıyıcılık olabilir, kalabalık ortamlarda epidemilere neden olabilir. Küçük çocuklar ve yaşlılar özellikle Salmonella'ya duyarlıdırlar. 0-4 yaş arasında insidans en yüksektir (94).

Klinik: En sık neden olduğu klinik tablo gastroenterittir. Salmonella enfeksiyonları diyabet, malign hastalıklar, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), orak hücreli anemi ve benzeri nedenlerden dolayı retiküloendotelyal sistemin bozulması, Human İmmunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, immunsupresif tedaviler gibi predispozan faktörlerin varlığında çok farklı klinik tablolarda karşımıza çıkabilmektedir. Salmonella cinsindeki bakteriler portörlük, fokal apseler ve enfeksiyonlar, gastroenterit, sepsis, tifo, paratifo gibi klinik tablolara sebep olabilirler. Tifo dışında diğer klinik tablolar tür içindeki farklı alt türler tarafından da oluşturulabilir (95).

Kronik taşıyıcılık, Salmonella'ların dışkı veya idrarda bir yıl veya daha uzun süreli bulunması durumudur. Taşıyıcılık 40-60 yaşlarda sıktır. Mikroorganizmanın başlıca yerleşim yeri safra

yollarıdır. *S. typhi* taşıyıcılarda özellikle safra kesesinde anomali olanlarda yıllar boyunca dışkıda saptanabilir (96).

1. Gastroenterit (besin zehirlenmesi): En sık görülen *Salmonella* enfeksiyon şeklidir. *S. typhi* dışında kalan *Salmonella* türleri tarafından oluşturulabilir. En sık görülen tür *S. paratyphi B*, *S. typhimurium* ve *S. enteritidis*'tir. Kuluçka süresi 8-24 saattir, kansız, mukussuz yeşil dışkılama ve bulantı-kusma olur. İyileşme genellikle tamdır. ABD'de en sık görülen gıda intoksikasyonu etkeni *S. typhimurium* ve *S. enteritidis*'tir. En sık kırmızı et, kümes hayvanları, süt ve yumurtadan bulaşır. Yaşı 3 ay altında olan, immun yetmezlikli, uzun süre steroid kullanan, kronik iltihabi barsak hastalığı olan, malnütrisyonu ve aklorhidrisi olan çocuklarda bakteriyemi riski nedeniyle antibiyotik tedavisi gerekir (ampisilin, TMP-SMX ve dirençli durumlarda seftriakson) (88,89,40).

2. Tifo (Klasik tifo hastalığı): Tifo, *S. typhi*'nin neden olduğu akut sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup yalnızca insanlarda görülür (97). Kuluçka süresi 5-21 gündür. Tifo çok değişik klinik belirtilerle karşımıza çıkabilmektedir, özellikle ateş, karın ağrısı ve ishal yakınmaları olan çocuk hastalarda tifonun öncelikle düşünülmesi gereken bir hastalık olduğu bilinmelidir. Döküntü, terleme, ateş, eklem ağrısı, karın ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, ishal, bazan kabızlık, miyalji, boğaz ağrısı gibi semptomlara neden olur. Enterik ateş olarak da bilinir, sistemik bir hastalık olup vakaların çoğunda yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik ve iştah kaybı ile kendini gösterir. Ateş 2-7 gün boyunca kademeli olarak yükselir ve 40 °C'ye kadar çıkar, antimikrobiyal tedavi yapılmaz ise 3-4 hafta karakteristik olarak bu düzeyde kalır. Ateş özellikle sabahları normal, öğleden sonra yükselmeye başlayan ve akşamları 39-40 dereceyi bulan ateşler şeklinde görülür. Ateş ile karşılaştırıldığında nabız nispeten yavaştır (relatif bradikardi). Bazı vakalarda ishal bazılarında ise kabızlık (% 10-38) gelişebilir. 5 yaşından küçük çocuklar ve bebeklerde ishal daha siktir. *S. typhi* erişkinlerde karakteristik olarak ishale sebep olmaz. Abdominal hassasiyet, distansiyon ve ağrı tabloya eşlik edebilir. Hastalığın

erken döneminde % 30 oranında özellikle karın ve gövdede gül renginde lekeler (rose spot) görülebilir. Splenomegali nadir değildir, hepatomegali daha az görülür. Tam kan sayımında lökopeni görülür.

Genellikle 4 hafta sonunda hastalık belirtileri kaybolur. Şiddetli vakalarda delirium ve stupor gelişebilir. Fizik muayenede ateş, paslı dil, hepatomegali, splenomegali, relatif bradikardi görülebilir. Bağırsakta hemoraji, fokal enfeksiyon, endokardit, enfekte safra kesesi (taşıyıcılık nedeni) en belli başlı komplikasyonlardır. Vakaların % 5'inde dizanteriform ishal olabilir (42,89,96).

Tifo hastalığı tüm dünyada hala güncelliğini korumakta ve özellikle alt yapısı tamamlanmamış bölgelerde hastalığa daha sık rastlanmaktadır. En önemli bulaş kaynağı akut tifolu hastalar ile kronik taşıyıcılarıdır. *S. typhi* ve *S. paratyphi* A, B ve C yalnızca enfekte akut hastalar ve kronik taşıyıcılar ile yakın temas yoluyla bulaşır. Bulaşma daha çok bunların enfekte ettiği su ve gıdaların alınması ile oluşur. Sık olmasa da laboratuvar çalışanlarına laboratuvar kazası sonucu bulaş olabilir. ABD'de son 10 yıl boyunca yıllık yaklaşık 400 tifo ve daha az sayıda paratifo olgusu bildirilmişken, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Enterik ateş özellikle gelişmekte olan ülkelerde (Hindistan, Orta ve Güney Amerika, Asya) endemiktir. Bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı özellikle *S. typhi* türünde kloramfenikol, ampicilin, TMP-SMX gibi antibiyotiklere karşı direnç yüksek oranlara ulaşmıştır. Ayrıca siprofloksasin direnci de bildirilmiştir. Antibiyotiğe dirençli türlere bağlı epidemiler ve bunlara bağlı morbidite ve mortalite oranları da giderek artmaktadır. ABD'de 1985-1989 arasında multidrug rezistans *Salmonella*'ların neden olduğu olgular % 0.6 iken bu oran günümüzde % 12'yi geçmiştir. Bu kişilerin idrar ve dışkıları ile kontamine olmuş yiyecek ve suyun tüketilmesi sonucunda bulaşma olabilir. Özellikle yaz aylarında daha sık görülen enfeksiyon, gelişmiş ülkelerde sporadik olgular şeklinde seyretmektedir (95-97).

Artan antibiyotik direnci varlığında güvenli su, sanitasyon ve bağışıklama çok önemlidir. Okul çağındaki çocukların Vi (parenteral) veya Ty21a (oral) aşısı ile rutin bağışıklama tifo için endemik olan ülkelerde önerilmektedir. Son derece endemik ortamlarda yaşayan 2-5 yaş arası çocuklarda Vi aşısı (parenteral) kullanılmalıdır (98).

3. Ekstra-intestinal fokal enfeksiyonlar: Bakteriemi ve endovasküler enfeksiyon, lokalize enfeksiyonlar, intraabdominal enfeksiyonlar, MSS enfeksiyonları, pulmoner enfeksiyonlar, üriner ve genital sistem enfeksiyonları, kemik, eklem ve yumuşak doku enfeksiyonları (osteomyelit, septik artrit, flebit) gibi ekstraintestinal komplikasyonlara neden olabilir (96,99).

Tanıda kan kültürü ve Grubel-Widal (O ve H antijenlerine karşı antikor titreleri) testinden yararlanılabilir. Grubel-Widal aglütinasyon testi gelişmiş ülkelerde kullanılan tanı yöntemidir. Bu yöntem S. typhi A O/H, paratyphi A O/H, paratyphi B O/H içeren süspansiyonlar ile hastanın serumunda somatik (O) ve flajella (H) aglütininlerin varlığını gösteren bir laboratuvar yöntemidir. Antikorlar hastalığın birinci haftası sonunda oluşur ve 4-5 hafta sonra pik yapar. Antikor titreleri hastalığın birinci haftasından itibaren iki hafta arayla ölçülür ve dört kat artış hastalık lehine değerlendirilir. Ayrıca sedimentasyon yüksekliği, anemi, trombositopeni, lökopeni ve CRP yüksekliği saptanabilir (100,101).

Gastroenterit olgularında ve taşıyıcılık şüphesinde dışkı kültürü yapılmaktadır. Dışkı örneklerinin, enfeksiyonun akut fazında, yani genellikle ilk 5-7 gün içinde alınması tercih edilmektedir. Dışkı ile atılım semptomların başlamasından sonra genellikle 5 hafta kadar sürmektedir. Salmonella, dışkı örnekleri dışındaki klinik örneklerde, rutin kültür için kullanılan besiyerlerinde rahatlıkla üretilmektedir. Dışkıda Salmonella ve Shigella türlerinin saptanabilmesi için MacConkey agar, Salmonella-Shigella (SS) agar, Hektogen Enterik agar (HEK), Ksiloz-Lizin-Desoksikolat (XLD) agar gibi seçici ve ayırt ettirici

besiyerlerinin yanı sıra, GN buyyon ve selenit F besiyeri gibi zenginleştirici sıvı besiyerleri kullanılmaktadır. Ayrıca lateks aglütinasyon (LA) ve immunfloresans assay (IFA) gibi hızlı testler de kullanılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu da (PCR) çok hızlı tanıya götürür ancak yaygın kullanımı yoktur (95,96).

Gastroenteritlerde öncelikle sıvı tedavisi ve semptomatik tedavi verilmelidir. Komplikasyon gelişmiş olgularda ve yüksek riskli çocuklarda antibiyotik kullanımı önerilir ve antimikrobiyal tedaviye en kısa zamanda başlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının kültürlerle rapor edilmesi gerekmektedir. Tedavide seftriakson (75mg/kg/gün 7 gün), sefotaksim (100-200mg/kg/gün 5-14 gün), ampisilin (100mg/kg/gün 7 gün), kloramfenikol (15mg/kg/gün 5-10 gün) kullanılabilir. Ancak son yıllarda plazmid kaynaklı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Salmonella suşlarının bildirilmesi, ilerleyen yıllarda karbapenem dışındaki beta-laktam antibiyotiklerin kullanımının sınırlanacağını göstermektedir. Mümkünse fokal Salmonella enfeksiyonlarında drenaj ya da debridman yapılması, antimikrobiyal tedaviye ise 4-6 hafta kadar devam edilmesi önerilmektedir (96,99).

Antibiyotik tedavisi önerilen yüksek riskli çocuklar;

- immun yetmezlikli çocuklar (doğuştan veya edinilmiş),
- <6 aylık çocuklar,
- anatomik veya fonksiyonel asplenili çocuklar,
- kortikosteroid veya immun supressif tedavi alan çocuklar,
- enflamatuvar barsak hastalığı olanlar,
- aklorhidrisi olan çocuklar (konjenital veya antiasit tedavisi kullananlar) (88,89,71).

Antibiyotik direnci ciddi bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Bu nedenle tedaviden önce hastalıktan korunma ve önlem daha büyük önem taşımaktadır (98). Atık su sisteminin tam olması, temiz içme suyu, besinlerin kurallara uygun hazırlanması ve saklanması, kişisel hijyen ve bağışıklama korunmada gerekli ve büyük oranda yeterlidir.

1. Besinlerin açık yerde bırakılmaması, besinlere sinek, fare gibi haşerelerin bulaşmasını engellemek için kapların üstü açık bırakılmamalı, sokak satıcılarının ürünleri, bütünlüğü bozulmuş meyve sebzeler tüketilmemeli.

2. Pastörizasyon (Salmonella'lar ısıya duyarlı olup 55-60 derecede 15 dakika ölürlür)

3. Aşılama, özellikle gelişmiş ülkelerden tifo hastalığının endemik olarak görüldüğü gelişmemiş ülkelere yolculuk yapacak kişilere oral veya parenteral aşılama önerilir (96).

- Oral aşı (Ty21a) 5 yaştan büyük çocuklar için uygundur, % 67-82 oranında önleyicidir. 3 kapsüllü oral aşılama endemik bölgeye yolculuktan 1 hafta önce 3 gün süreyle her gün 1 kapsül (yemekten 1 saat önce) olmak üzere verilir, uzun yıllar korur. Yan etkisi yoktur.

- Parenteral aşı (Vi aşısı) ise yolculuktan 2-4 hafta önce yapılmalıdır. 2-5 yaş çocuklara önerilen bir aşıdır. 2 yılda bir rapel yapılır (89,96,102).

2.4.2.3. **Campylobacter**

Vibrio cinsi bakterilere görünüm olarak çok benzerler. Gram negatif, kıvrık veya spiral şeklindedir. Bipolar kirpikli bakteri uçan sinekleri andıran karakteristik bir hareket yeteneğine (dasting) sahiptir. Somatik, kirpik ve kapsül antijenlerine göre serotipleri vardır. Üremeleri için oksijene gereksinim duyarlar (mikro aerofiliktirler). Karbonhidratları fermente etmezler, aside duyarlıdırlar. Safralı ortamları sevdikleri için jejunum, ileum ve kolonda invazif, eksudatif kolit yaparlar (88,89).

Campylobacter'lerin çok sayıda alt grubu vardır, Campylobacter jejuni (C. jejuni) ve Campylobacter coli (C. coli) en sık görülen gruplardır. İnsanlarda etkindir. +4 °C'de 2-4 hafta, -20 °C'de 2-5 ay canlı kalabilirler. Donmaya dirençlidirler, spor oluşturmazlar. Enterotoksin ve sitotoksin üretirler. Jejunum, ileum veya kalın barsakta ülseratif-enflamatuvar lezyonlara sebep olurlar. Memeliler ve kuşlar dahil olmak üzere evcil ve yabani omurgalılarda kommensal olarak bulunabilirler (88,89)

C. jejuni daha çok ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir (103). Fekal-oral yolla bulaşır. Çiğ süt tüketimiyle, kişiden kişiye temasla, kontamine etlerle (özellikle kümes hayvanları) veya kontamine sularla bulaşır (88). C. jejuni ve C. coli, tüm dünyada görülen ve kampilobakteriyoz olarak adlandırılan hastalığa neden olan bakterilerdir. Epidemiyolojik veriler, bu organizmaların çoğunlukla küçük çocuklarda Salmonella ve Yersinia'dan çok daha yaygın akut diyare nedeni olduğunu göstermektedir. Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalar insanlarda gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen patojenlerden biri olduğunu göstermektedir (88,104,105) Kayseri'de ishallerde % 5,4 Campylobacter spp. izole edilmiştir (C. jejuni % 82, C. coli % 18) (106).

C. jejuni 1-7 gün kuluçka devrini izleyerek akut gastroenterite neden olur. Hastalık günler-haftalar sürebilir. C. jejuni gezgin diarezi ve psödoapendisit etkenidir. Nadiren sulu diareye de neden olmakla birlikte sıklıkla kanlı-mukuslu ishal, karın ağrısı ve bulantı-kusma belirtileri gösteren gastroenterite neden olur. Enfeksiyonun seyri sırasında septik artrit, reaktif artrit ve Guillain-Barre sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilir (104).

Shigella, Salmonella, EIEC, V. parahemolyticus, Y. enterocolitica ve E. histolytica ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dışkı mikroskopisiyle rahatlıkla tanımlanabilir, dışkıda lökosit ve kan genelde görülür. Dışkı süspansiyonunun filtrasyonu ile kıvrık, gram negatif çomak görünümü ve kendine özgü dasting hareketiyle tanınır. Ayrıca dışkı örneklerinden mikroaerofilik

kültürlerden üretilebilir. Kompleman fiksasyon, ELISA, FA tekniği ve IHA ile tespit edilebilir. ELISA ile kanda antikor düzeyleri ölçülerek tanıya yardımcı olunur (anti *Campylobacter* IgG, IgM ve IgA) (107,108).

Diare için sıvı-elektrolit tedavisi yeterlidir. Sistemik ve daha ağır enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi gereklidir. Ciprofloksasin, ampisilin, makrolidler ve 3. kuşak sefalosporinler etkindir. Antibiyotik direnci az değildir (103).

Korunma için başta el yıkama ve temiz su içiminin sağlanması gerekir. Hastaların izolasyonu ve kişiden kişiye temasın önlenmesi önemlidir. Potansiyel olarak kontaminasyon riski olan besinlerin (özellikle kümes hayvanlarının etleri) pişirilerek tüketilmesi, süt ve süt ürünlerinin pastörizasyonu (kaynatılıp hemen 5 derecede soğutma işlemi) kampilobakteriozisten korunmada asıl önlemlerdir (88,103).

2.4.2.4. Shigella

Enterobacteriaceae ailesinden gram negatif fakültatif anaerob çomaklardır. Abdominal kramplar ve kanlı dışkılamayla karakterize basilli dizanterinin etkenidir. Hareketsiz, kapsülsüzdür ve laktozu fermente etmez, glikozla asit oluşturmaz. Sadece *S. flexneri* hareketlidir. Çok az sayıda (100) bakteri enfeksiyon için yeterlidir (88). O polisakkaritlerine göre A, B, C, D olarak 4 gruba ayrılır. Grup A içerisinde *Shigella dysenteriae* (*S. dysenteriae*), grup B'de *Shigella flexneri* (*S. flexneri*), grup C'de *Shigella boydii* (*S. boydii*) ve grup D'de *Shigella sonnei* (*S. sonnei*) bulunmaktadır. Fekal-oral yol ile besin ve kirli sulardan, havuz ve plajlardan bulaşır. *Shigella* mide asidine dirençli olup ince barsakta çoğalır. Kalın barsak duvarına yapışır, şiga-toksin (enterotoksin, verotoksin) denenen ve protein sentezini inhibe eden bir toksin üretir. Genelde bakteriyemiye neden olmazlar (88,89,109).

Gelişmiş ülkelerde *S. sonnei*, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde *S. dysenteriae* daha sık görülür. ABD’de en sık görülen *S. sonnei*’dir (88,110). Türkiye’de en sık *S. sonnei* ve *S. flexneri* tipleri görülür. Ülkemizde, özellikle küçük bebeklerde ve malnütrisyon varlığında, ishalleri bir hastalıkla ilişkili sepsisin ayırıcı tanısında *Shigella* enfeksiyonunun düşünülmesi gerekir (109). Kuluçka süresi 1-3 gündür. Tipik belirtiler ateş, tenesmus, mukuslu-kanlı ve sık dışkılamadır. Ani başlayan karın ağrısı, yüksek ateş, bulantı ve kusma eşlik edebilir (89). Konfüze tarzda baş ağrısı olabilir, konvülsiyon ve ensefalopatiye kadar gidebilen klinik bulgulara neden olabilir. Dışkılama sayısı 20’ye varabilir. En çok 1-5 yaş çocuklarda görülür. Özellikle küçük çocuklarda tedavi edilmezse ölümlerle sonuçlanabilir. Ekzotoksinleri enterotoksik, sitotoksik, nörotoksik etki göstererek; AGE, HUS, konvülsiyon ve ensefalopati gibi nörolojik semptomlara neden olurlar (6,89).

Dışkı mikroskopisinde lökosit ve eritrosit mevcuttur. Bakteri ELISA, PCR veya kültürle (hektogen agar besiyeri) tespit edilebilir (79,83,88). Genellikle antibiyotik tedavisi önerilir. Kültür antibiyograma göre; TMP-SMX, ampisilin, sefiksim, seftriakson verilebilir. Aşısı yoktur. Temiz içme suyu tüketiminin sağlanması ve sanitasyon koşullarına uygun yaşam tarzı hastalıktan korunmada temel önlemdir (89).

2.4.2.5. *Vibrio cholerae*

Gram negatif, virgül şeklinde, çok hareketli bir basildir. Kirpikli, kısa çomak şeklindedir. Fakültatif anaeroptur. İki major somatik antijeni vardır; O ve H. Epidemiden sadece O antijeni sorumludur. PH 4’ün altında, mide asidinde birkaç dakikada ölür. Aside son derece duyarlı olup eğer midede aklodridi yoksa enfeksiyon için çok fazla sayıda mikrop alınması gerekir. Enterotoksinle ilişkili kliniğe yol açan suşlar O1, O139, O141 suşlarıdır. Üç serotip (Inaba, Ogawa, Hikojima) ve Klasik ve daha sık görülen El-Tor olarak iki biyotipi mevcuttur (79,83).

Epidemi ve pandemi yapabilen ve süratle dehidratasyona sokarak hayatı tehdit edebilen en önemli ishal nedenidir. Sulu diareye (pirinç suyu görünümlü) neden olur. Tedavisiz lm oranı % 50'dir. Uygun tanı ve tedavi ile ölüm oranı % 1'e indirilebilir (79,88).

İnsan, tanımlanmış tek doğal kaynaktır. Kontamine içme suları veya besinlerle bulaşır. Rezervuar, asemptomatik enfekte insanlardır. Büyük salgınlar daha çok su kaynaklarının dışkı ile kontaminasyonu veya sokakta satılan gıdalarla ilişkilidir. İnsandan insana direkt temasta bulaş nadirdir (111).

Dünya genelinde büyük salgınlar Hindistan ve Uzakdoğu Asya lkelerinde grlmştir. Ülkemizde 1970'de İstanbul Sağmalcılar'da, 2005 yılında Ankara'da salgınların grldği bildirilmektedir (112,113).

Dışkı mikroskopisinde hızlı hareket eden mikroorganizmalar görülebilir. Ortama O1 veya O139 antiserumu ilave edilirse hareketin aniden durması tanı koydurucudur. Kanlı jelz ve MacConkey agar besiyerinde rahatça rer. Tioslfat-sitrat-safratazu-sucroz (TCBS) besiyerinde daha hızlı rer. Oksidaz pozitifdir (112).

Ölüm nedeni hızlı sıvı kaybı ve hipoglisemidir. Hızlı sıvı-elektrolit kaybını önlemek için erkenden sıvı-elektrolit tedavisi yapılmalıdır. Sıvı tedavisi ORS ile başlanır ve hızla parenteral tedaviye geçilir. Antibiyotik tedavisi hastalığın hızla düzelmesini sağlar (tetrasiklin, TMP-SMX). 9 yaş üstü çocuklarda tetrasiklin 50 mg/kg/gün 3 gün verilir. 9 yaşından kuk çocuklara ise TMP-SMX 8-10 mg/kg/gün, eritromisin 40 mg/kg/gün, furazolidon 5-8 mg/kg/gün verilir. Tedavi ile ölüm oranları çok düşük seviyelere inmiştir.

Su ve besinlerin dışkıyla kontaminasyonunu önlemek ve gıdaların iyi pişirilmesi bulaşmayı çok aza indirger, endemik bölgeye gideceklere aşılama yapılmalıdır. Dünya Sağlık rgt (DSÖ) endemik bölgeye seyahat öncesi oral kolera aşısını önermektedir (114,115).

2.4.2.6. Yersinia

Enterobacteriaceae ailesinden gram negatif, küçük, pleomorfik basillerdir. Enterokolitlerin nadir rastlanan etkenlerindedir. Yersinia türleri laktozu fermente etmez. Hem oda ısısında hem de 37 °C'de vücut ısısında üreyebilirler. Farklı serotipleri vardır ve V ve W antijenleri virulansı oluşturur. Yersinia enterocolitica (Y. Enterocolitica), Yersinia pseudotuberculosis (Y. Pseudotuberculosis) ve Yersinia pestis (Y. Pestis) olarak 3 tip vardır.

Evcil hayvanlardan, mezbahadaki hayvanlardan temasla veya çiğ et (özellikle domuz eti) yenmesiyle bulaşabilir. İshal genelde sulu olup bazen dizanteriform da olabilir (88).

1. Y. enterocolitica: En sık kontamine yiyecek ve suların alınmasıyla fekal-oral yolla, daha az sıklıkta enfekte hayvan ve insanlardan direkt temas ile bulaşmaktadır. Daha çok terminal ileumu tutar, terminal ileumda ülserler, peyer plaklarında nekrotik lezyonlara neden olur (pseudoappendisit). İnkübasyon süresi 1-10 gündür. Karın ağrısı, kanlı ishal ve ateş ile kendini gösterir. Artrit ve eritema nodozum gibi sistemik bulgulara sebep olabilir. Ayırımı zor olabilir.

2. Y. pestis: Veba etkenidir. Köpekler, sıçanlar, sincaplar, kediler ve pireler rezervuardır. Kontamine hayvan dokularının yenmesi veya solunmasıyla bulaşır.

3. Y. pseudotuberculosis: Akciğerleri tutar, nadir görülür.

Yersinia türleri MacConkey agar, CIN agar (yersinia için özel) besiyerinde üretilirler veya anti Yersinia antikorlarının tespiti ile de tanı konabilir. Korunmada esas olan etlerin kontaminasyonunu önlemektir. Antibiyotiklere duyarlıdır (TMP-SMX, ciprofloksasin, aminoglikozidler) (88).

2.4.2.7. Clostridium

Gram pozitif, anaerop, hareketli çomaklardır. En güçlü ekzotoksinleri salgırlar, bu toksinler botulismus, tetanoz, gazlı gangren ve pseudomembranöz enterokolite yol açarlar. Spor oluştururlar, sporları kimyasal dezenfektanlara, ultraviyole ışınlarına ve kaynama sıcaklığına dirençlidir. Çevrede; kanalizasyon, toprak ve nemli ortamlarda fazlaca bulunurlar, intestinal floranın bir parçasıdır (79,83).

Clostridium difficile: Hastalık mikroorganizmanın ürettiği toksinlerin etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. Birçok toksini vardır ancak hastalık A ve B toksini ile ilişkilidir. A toksini aşırı sıvı sekresyonuna sebep olan enterotoksindir. Sulu dışkılamadan pseudomembranöz kolit'e kadar uzanabilen şikayetlere neden olabilir.

İnsanların % 2-3'ünde GIS florasında mevcuttur. Hastanelerde ve bakımevlerinde yatanlarda, çevre-toz, yatak takımları, tuvaletler sürekli Clostridium sporlarıyla kontamine olur. Clostridium ile temasın artması ve bağırsakta çoğalmasına neden olan durumlar hastalık için risk faktörüdür. Bu nedenle antimikrobial ve antineoplastik ilaç tedavisinin sık bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. En sık klindamisin, ampisilin ve sefalosporin sonrası kolit oluşur ancak tüm antibiyotikler Clostridiumlar'ın etken olduğu antibiyotik ilişkili ishalden sorumlu tutulmaktadır.

Dışkı kültürlerinde anaerobik olarak üretilebilir. Kolonoskopi ile pseudomembranöz kolit tanınabilir. Ancak esas tanı dışkı kültürü ile konur. Bunun yanında dışkıda toksinleri gösteren ELISA testleri daha hızlı ve pratik olarak kullanılabilir.

Tedavide neden olan antibiyotiğin kesilmesi ve kaybedilen sıvının replasmanı genellikle yeterlidir. Ağır olgular oral metronidazol veya oral vankomisin ile tedavi edilir. Antibiyotikle beraber probiyotik kullanımını C. difficile'ye bağlı kolit'i belirgin olarak engellediği bildirilmektedir (79,83,116,117).

Clostridium botulinum: Çeşitli klinik şekillerde ortaya çıkan botulismus etkenidir. Termofil bir bakteridir ve yüksek ısıya dayanıklıdır. A dan G'ye kadar adlandırılan tipleri olan güçlü bir nörotoksin üretir. Dünyada toprak ve sudaki çökeltelerde bulunur. Sıklıkla sebze, kırmızı et ve balık etini kontamine ederler. Konserveler özellikle risklidir. Özellikle et ürünlerinde (sucuk) uygunsuz koşullarda fazlaca bulunabilir. Daha çok nörolojik sıkıntılara sebep olan gıda intoksikasyonlarının en önemli sebebidir. Ürettiği toksin gevşek paraliziye neden olur. Bu nedenle spatistite tedavisinde ve strabismus tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide spesifik antioksidan oldukça etkilidir (118).

Clostridium perfringens: Doğada yaygındır, vajina ve gastrointestinal sistemin normal florasında bulunur. Çeşitli ekzotoksin, enterotoksin ve hidrolitik enzimler salgırlar. Gazlı gangren, besin zehirlenmesi ve sellülit etkenidir. Besin zehirlenmesine neden olan enterotoksin ısıya çok dirençlidir, 100 °C ısıda 1 saat canlı kalabilir. Gıda intoksikasyonuna neden olup ABD'de besin zehirlenmelerinin başlıca sebeplerindendir. Et, tavuk, balık ve bunların ürünlerinin tüketimi klostridyal besin zehirlenmelerinin en sık nedenleridir. Gıda zehirlenmesi genelde hafif bulgularla seyredir. Özellikle et ürünlerinde (sucuk), tavuklarda ve marketlerde hazır satılan diğer et ürünlerinde fazlaca bulunabilir (119). Gıda zehirlenmesinde mikroorganizma şüpheli gıda ve hastanın dışkıсында kültür ile araştırılır. Besin zehirlenmesi genelde kendiliğinden iyileşir. Korunmada gıdaların uygun şekilde işlenmesi gerekir.

Clostridium tetani: Klasik tetanoz etkenidir. Kirli yaralardan bulaşır (88).

2.4.2.8. Stafilococcus aureus

Gram pozitif, aerop, koagülaz pozitif, üzüm salkımı şeklinde kolonilerdir. Sağlıklı bireylerin % 20-40'ı taşıyıcıdır. Taşıyıcılar eşyaları, yüzeyleri, su ve besinleri kontamine ederler. En sık görülen gıda intoksikasyon etkenlerinden biridir ve ABD'de her yıl yaklaşık 241000 vaka bildirilmektedir. Koagülaz pozitif Stafilocok'lar, Stafilocokal enterotoksin (SE) ve Toksik Şok Sendromu Toksin-1 (TSST-1) dahil olmak üzere çeşitli toksinleri içerir. Bu toksinler, gıda zehirlenmesi ve menstrüel toksik şok sendromunun belirli klinik bağlamlarında keşfedilmiş olsa da, ortak biyokimyasal ve biyolojik özellikleri paylaşmaktadırlar. Pişirilen yemeklerin yavaş soğutulması, uzun süre oda ısısında bulundurulması ile besinlerde kolayca çoğalırlar. Ayrıca uygunsuz hazırlanmış ve saklanmış dondurmalar da zehirlenmede en bilinen etkenlerdendir. 3-6 saat içinde şiddetli bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, ateş, baş ağrısı, titreme, halsizlik şikayetleri olur. 12 saat içinde kendiliğinden iyileşebilir. Çoğunlukla tedavi gerekmez (120, 121, 122).

2.4.3. Parazitler

Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz alt yapı ve hijyen koşulları nedeni ile bakteri ve parazitlere bağlı gastroenteritler daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde kış aylarında ve sıklıkla viral etkenlerle meydana gelen enfeksiyonlar gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde yaz aylarında görülmektedir. Her ne kadar parazitler enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan gastroenteritlerin sıklığı daha az ise de bunda tanı yöntemlerinin yetersizliği de önemli rol oynamaktadır. *G. intestinalis*, *Cryptosporidium* ve *E. histolytica* sık karşılaşılan akut ishal nedeni parazitler olmakla birlikte diğer birçok protozoon, helmint de ishale neden olabilmektedir (123).

2.4.3.1. Entamoeba histolytica

Entamoeba histolytica daha çok dizanteri tablosu ile ortaya çıkan trofozoit ve kist formları bulunan bir protozoondur. İnce barsakta trofozoit şekline dönerler ve kolona geçerek ülserasyona neden olurlar. Sudaki klorlamaya dirençlidirler. Temel konağı ve rezervuarı insan olan Entamoeba, kistler vasıtası ile kişiden kişiye ya da yiyecek ve sularla bulaşır. Her yaşta görülebilen enfeksiyonun akut formu 1-5 günlük inkübasyon sonrası gelişen rekto-kolit şeklinde görülür. Kanlı, sümüklü ancak cerahatsız (lökosit yok), parlak kırmızı renkte, jöle kıvamında dışkılama görülür. Uzun süreli (3-4 hafta) ishale neden olabilir. Tedavi edilmezse kronikleşebilir. Hepatik amebiasis'e neden olabilir. Dışkıda kist ve amip antijeninin tespit edilmesiyle tanı konur. DSÖ semptomatik olan ya da olmayan tüm vakaların tedavi edilmesini önermektedir. Tedavide trofozoitler için metronidazol ya da tinidazol, kistler için paramomisin ya da diklosanid önerilmektedir (123,124,125).

2.4.3.2. Giardia intestinalis

G. intestinalis (duodenalis) ya da G. lamblia olarak da bilinen trofozoit ve kist formu bulunan kamçılı bir protozoondur. Dünyanın her bölgesinde ve tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte çocuklarda daha siktir. ABD'de en sık görülen parazitik barsak enfeksiyonudur. Seyahatle ilişkili ishallerin en sık nedenlerinden birisidir (126).

Dışkı ile atılan ve enfektif formu olan kistlerin ağız yolu ile alınmasıyla bulaşır. Genelde sulardan bulaşır. Kuluçka süresi 1-3 haftadır. Kansız, yeşil, bol, sık, pis kokulu, yağlı dışkılama şeklinde ishale neden olur. Çoğunlukla kan ve mukus görülmez. Uzayan ishal, kilo kaybı, malabsorbsiyon ve çocuklarda gelişme geriliği görülür (123).

4 çift kamçısı ve 2 nükleuslu trofozoit şekli ve ilaçlara dirençli 4 nükleoluslu kist formu vardır. Kist olarak oral alınan parazit ince barsakta trofozoit şekle dönüşür. Duodenumu enfekte ederler ve gaitada gözükmebilirler. Dışkıda Giardia antijeni (ELISA) ile test edilebilirler. Kist ya da trofozoitlerinin görülmesiyle de tanı konabilir. Asemptomatik hastaların tedavisi gerekmez. Semptomatik hastalar metronidazol veya tinidazol ile tedavi edilirler (123,127).

2.4.3.3. Cryptosporidium spp.

Esas olarak zoonotik karakter taşıyan bu protozoon tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Esas önemi AIDS hastalarında fırsatçı bir patojen olarak tanımlanması ile anlaşılmıştır. Türkiye’de okul çocuklarında % 5,5 oranında saptanmaktadır. 16 farklı türü olmakla birlikte en sık *Cryptosporidium parvum* ve *Cryptosporium hominis* enfeksiyonlarına rastlanmaktadır (123).

Hücre içine yerleşen protozoonlardır. İnce barsak villuslarına yerleşerek, bağırsak epitel hücrelerine nüfuz ederler. Genellikle evcil hayvanların dışkılarından bulaşır, çiftliklerde atık su ve içme suların kontaminasyonu, ineklerden ve kişiden kişiye temasla bulaşır. 2 yaş altı çocuklarda daha sık görülür. Çoğunlukla asemptomatik veya hafif semptomlarla seyrederek, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, anoreksi ve immunsupresse hastalarda persistan diyareye neden olarak ciddi hastalığa sebep olabilir. Tanı, taze dışkı örneklerinde aside dirençli ookistlerin görülmesi veya PCR veya ELISA ile konur. Suların klorlanması, sütlerin kaynatılması ile korunma sağlanabilir. Genelde antimikrobial tedavi gerekmez, hidrasyon ve semptomatik tedavi yapılır. İmmun yetmezlikli hastalar nitazoxanide ile tedavi edilir (123,128,129).

2.4.4. Besin Zehirlenmeleri

Bakteri, virus, parazit, toksin veya kimyasal maddeler ile kontamine olmuş besinlerin yenmesi veya suların içilmesi ile ortaya çıkan zehirlenmelerdir. Mikroorganizmalar besin içine toksin salgılayarak (botulismus), besini toksine dönüştürerek (scombroid) ya da intestinal sistemi zedeleyerek etki ederler. Besin zehirlenmelerinin % 64'ünden bakteriler, % 24'ünden kimyasallar, % 10'undan parazitler, % 2,5'undan viruslar etken olarak sorumludur (120).

Ülkemizde yapılan zehirlenmelerle ilgili bir araştırmada, besin zehirlenmelerinin ilaç zehirlenmelerinin ardından ikinci sırada yer aldığı görülmüştür (130). Dünya genelinde 2010 yılında 600 milyon gıda zehirlenmesi vakası tespit edilmiştir. Özellikle 6-23 aylık çocuklarda daha ölümcül seyretmektedir. Bu sorunu önlemenin tek yolu güvenilir gıda ve temiz içme suyunun sağlanmasıdır (131). Her yıl, ABD'deki gıda kaynaklı hastalıklardan 76 milyon olgu, 325.000 yatış ve 5.000 ölüme neden olmaktadır. Bu vakalar arasında bilinen 31 patojen 9,4 milyon hastalığa, 56.000 hastaneye yatışa ve 1300 ölüme neden olmaktadır.

2000-2008 yılları arasında, besin zehirlenmelerinde rol oynayan patojenlerin Norovirus 5,5 milyon (% 58), non-tifoidal Salmonella spp 1 milyon (% 11), C. perfringens 1 milyon (% 10) ve Campylobacter spp. 0,8 milyon (% 9) ile çoğunu oluşturmaktadır (132).

Gıda kaynaklı hastalıkların en yaygın klinik görünümü gastrointestinal semptomlar şeklindedir; ani başlangıçlı olup çoğu kez kusma ve ishal ile ortaya çıkar. Bununla birlikte, bu tür hastalıklar diğer semptomlara da neden olabilir (133). Bakteriler üremek için et, süt, tavuk, balık, yumurta gibi protein yönünden zengin besinleri tercih ederler. Bu nedenle proteinden zengin olan besinler potansiyel tehlikeli besinlerdir. S. enteritidis ve S. typhimurium en sık rastlanan etkenlerdir. Stafilokoklar ve C. perfringens de önemli etkenler arasında yer almaktadır. B. cereus, Proteus, Citrobacter, Campylobacter, Listeria, Salmonella, shiga toksin üreten E. coli O157, Shigella, Vibrio, Klebsiella ve Yersinialar da besin zehirlenmesine neden

olan etkenlerdir (120,134). Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri besin zehirlenmesi için ciddi bir kaynaktır. Salmonella, S. aureus, Listeria monocytogenes ve EPEC en sık rastlanan etkenlerdir (135).

Ortak gıda veya suyu alan birden fazla kişi genellikle bulantı, kusma, ishal veya nörolojik semptomlar ile karakterize benzer bir akut hastalık geliştiğinde besin zehirlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bakteriyel hastalığın patogenezi ve ciddiyeti organizmanın toksin oluşturmasına (S. aureus, B. cereus), invazif oluşuna ve gıdada çoğalıyor olmasına bağlıdır. Viral, parazitik veya kimyasal nedenlere bağlı hastalığın ciddiyeti gıda veya suya karışmış olan miktarına bağlı iken bakteriler gıda içerisinde çoğalma potansiyeline sahiptirler. Genel olarak 1 saatten kısa sürede ortaya çıkan klinik bulgular kimyasal zehirlenme, balık veya kabuklu deniz ürünleri toksinleri veya S. aureus veya B. cereus toksinleriyle ilişkilidir. Enterotoksin salan bakteriler, invazif bakteriler, Calisivirus ve mantar zehirlenmelerinin inkübasyon süresi daha uzundur (130).

1. Bakterilere bağlı besin zehirlenmesi: Bakterilere ya da salgıladıkları toksinlere bağlı olarak oluşabilir. Kuluçka süresi 12 saat ile günler sürebilir. Hastalık süresi 2-7 gün veya daha uzun olabilir. Salmonella örneğinde olduğu gibi epidemiler görülebilir. Kanlı olabilen ishal, kusma, karın ağrısı, ateş görülür. Besin, kusuntu örneği ve dışkıda mikroorganizma izolasyonu, toksin araştırılması ve kültür ile tanı konur.

2. Viruslara bağlı besin zehirlenmesi: Sıklıkla Norovirus, AV ve RV'lar etkindir. Kuluçka süresi 24-48 saattir. Hastalık süresi 1-3 gün sürebilir. Kontamine su ve gıdalardan bulaşır. İshal, kusma, ateş ve karın ağrısı görülür.

3. Parazitlere bağlı besin zehirlenmesi: Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica etkindir (120,130,136).

2.5. Bulaş ve Risk faktörleri

Gastroenterit yapan patojenler fekal-oral yolla bulaşır. Çocuklarda sıklıkla karşılaşılan bulaş mekanizmaları:

- Yuva ya da hastane ortamında patojen ile temas,
- Kontamine su veya gıda yolu ile bulaşma,
- Antimikrobiyal ajan kullanımına bağlı,
- Seyahat ile ilgili
- Hayvanlarla yakın temas

olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte kaynak genellikle hastaların gaitası ile temas eden eller, araçlar ve gıdalardır. Su ile bulaşma daha nadirdir. Özellikle çocuk servislerinde nosokomiyal bulaşma oldukça sıktır (23).

İshallerin sıklığı ve nedenleri toplumun sağlık ve yaşam koşullarına göre değişmektedir. Yaşanılan bölgenin su kaynaklarına uzak olması, yaşam alanlarında devamlı temiz su temin edilememesi ve uygun tuvalet giderinin sağlanamaması, yerleşim birimlerinde kanalizasyon altyapısının yetersiz olması tüm toplumu etkileyen risk faktörleridir. Bunun yanı sıra yiyeceklerin uygun koşullarda hazırlanmaması ve hazırlayan kişilerin hijyen bilgisinden yoksun olması, ellerin ve kullanılan malzemenin temizliğinin yapılmaması da bilinen risk faktörleridir.

Daha önce yapılan çalışmalarda küçük yaş özellikle 2 yaşın altında olmak tüm ishal tipleri için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bunların yanı sıra anne sütünün az alınması, anemi, yetersiz ya da dengesiz beslenme, düşük sosyo-ekonomik düzey ve düşük anne eğitim seviyesi, kalabalık hane halkı, yuva ya da kreşe giden çocuk varlığı ve immunsupresyon diğer risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (24,137,138).

2.6. Klinik Bulgular

Akut gastroenteritin en önemli bulgusu ishaldir. Vakaların büyük bir kısmında ishale karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, ateş, tartı kaybı ve dehidratasyon bulgularından bir veya daha fazlası eşlik eder. Bulgular sıklıkla 2-5 gün sürdükten sonra geçmektedir, ishal süresinin 2 haftayı geçmesi kronikleşme eğilimini gösterir (23).

Muayenede hastanın genel durumu, şuuru, solunum ve dolaşım sistemi değerlendirilmeli ve dehidratasyon bulgularının varlığı araştırılmalıdır. Ateş, solunum hızı, nabız hızı ve dolgunluğu, kan basıncı, deri turgoru ve tonusu, fontanel çöküklüğü, ağız mukozasının kuruluğu ve gözyaşı varlığına dikkat edilmelidir. Batın muayenesinde bağırsak seslerinin varlığı, batında gerginlik ve hassasiyet varlığı, ağrıyan bölgenin yeri ve şekli belirlenmeli, idrar miktarı ve rengi değerlendirilmelidir (23,24).

a- Hafif ishal olgularına kusma eşlik etmeyebilir ve sıvı kaybı vücut ağırlığının % 2,5'inden azdır.

b- Orta şiddetteki ishal olgularında günlük dışkılama 4-10 arasında değişir ve sıvı kaybı vücut ağırlığının % 2,5-10'u arasındadır. Kusma ve ateş olabilir. Mukozalarda kuruma, turgorda azalma ve taşikardi gibi dehidratasyon bulguları saptanabilir.

c- Ağır ishal olgularında ise ağırlık kaybı % 10'dan fazladır ve sıklıkla çok sayıda kusma eşlik eder. Ateş yüksek olabilir, genel durum orta-kötü, taşikardi, düşük kan basıncı ve zayıf nabız, şuurda bulanıklaşma tabloya eşlik edebilir. Dehidratasyona ait klinik bulgular belirgindir. Sıvı kaybının fazla olduğu bu gibi durumlar tanınıp tedavi edilmez ise şok tablosu gelişebilir (18,23,24). Tablo 2 akut ishalin klinik değerlendirilmesinde DSÖ önerilerini içermektedir (24)

Tablo 2. Akut ishalde klinik değerlendirme (24).

ÖYKÜ	HAFİF	ORTA	AĞIR
İshal sayısı/gün	<4	4-10	>10
Kusma	Yok veya az	Az veya orta	Çok sık
Susuzluk Hissi	Normal veya var	Belirgin	İçemez
İdrar Miktarı	Normal	Azalmış, koyu renkli	Son 6 saatte idrar yok
FİZİK MUAYENE			
Genel Durum	İyi, etrafla ilgili	Huzursuz veya letarjik	Letarjik veya şuur kapalı
Nabız	Normal	Taşikardi	Taşikardi, filiform nabız
Solunum	Normal	Hızlı	Çok hızlı, derin
Gözyaşı	Var	Yok	Yok
Deri turgoru	Normal	Azalmış	Çok azalmış
Ağız mukozası, dil	Normal	Kuru	Çok kuru
Fontanel	Normal	Çökük	Çok çökük
Ateş	Var veya yok	Var veya yok	Var veya yok
Tartı kaybı	<25g/kg	25-100 g/kg	>100 g/kg
Kapiller dolum	<2sn	≤2 sn	≥2sn
SONUÇ	Dehidratasyon belirtisi yok	Belirtilerin en az ikisi varsa orta dehidrate	Belirtilerden en az ikisi varsa ağır dehidrate

Akut ishalde klinik bulgular nedene, tutulan bağırsak bölgesine, ishalin şiddetine ve süresine göre değişir. İshal olgularında kanlı ishal olguları ayırt edilmelidir. Sekretuar ishallerde dışkı sayısı çok artmıştır. Günde 10-20 olabilen sulu, kan ve mukus içermeyen ishal görülür. İnvazif ishallerde ise dışkıda sıklıkla kan ve lökosit saptanır. Enflamatuvar ishaller ince bağırsak ya da kalın bağırsağa sınırlı olabileceği gibi her ikisini de tutabilir. Kolit vakalarında acil dışkı yapma ihtiyacı, tenezm, kanlı-mukuslu ishal tipiktir ve dizanteriform ishal olarak bilinir. Dizanterinin en sık iki nedeni Shigella ve C. jejuni'dir. Ancak Salmonella, EHEC veya EIEC suşları, Y. enterocolitica, Aeromonas ve E. histolytica da bu tabloya neden olabilen etkenlerdir (23,24).

Beş yaşından küçük çocuklarda akut ishalin en sık nedeni olan RV ve ETEC enfeksiyonları birbirine benzer tablolar oluşturur. Bu olgularda ishal ve ona bağlı su ve tuz kaybı klinik tabloyu oluşturur. Sık olarak eşlik eden kusma ve ateş dehidratasyonu ağırlaştırır. Kusma viral gastroenteritlerin ve gıda zehirlenmelerinin sık bir bulgusudur. Sulu ishal viral gastroenteritler yanında ETEC ve EPEC suşlarına bağlı olarak da görülebilir. Kolerada kusma ile birlikte pirinç yıkantı suyu tarzında ishal tipiktir (23,24,139).

Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında nadiren sistemik yayılım sonucu endokardit, osteomyelit, menenjit, pnömoni, hepatit, septik tromboflebit görülebilir. Dizanteri tipi ishalin başlıca nedeni olan Shigella enfeksiyonları esnasında konvülsiyon ve ensefalopati gibi nörolojik belirtiler de görülebilir. Ayrıca immünolojik reaksiyonlar sonucu reaktif artrit, Reiter sendromu, Guillain-Barre sendromu ve eritema nodosum gelişebilir (23).

2.7. Tanı

Gastroenterit olgularında etkenin klinik olarak ayırımı oldukça güçtür. Her ne kadar gastroenterit tanısı klinik olarak konulabilirse de etkenin tespiti ve klinik tanıyı doğrulamak

için laboratuvar desteği gerekebilir. Laboratuvar değerlendirmesinden önce hastanın ayrıntılı öyküsü alınmalı, hastalık ile ilgili bilgiler (ishalin; şekli, süresi, sıklığı, miktarı ve eşlik eden belirtiler), aile öyküsü, beslenme ve seyahat öyküsü sorgulanmalıdır.

Akut gastroenterit olgularının çoğu hafif şiddette ve iyi seyirli olduğu için laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç yoktur. Genellikle sulu ishali olan hastalarda ve beraberinde ateş, karın ağrısı, dışkıda kan veya mukus yoksa, seyahat veya toksin ile temas öyküsü olmayan olgularda etkenin belirlenmesi için ileri tetkike gerek yoktur, hastanın oral rehidratasyon ile tedavisi mümkündür. Orta-ağır dehidratasyonu olan olgular, altta yatan kronik hastalığı olanlar ya da semptomları uzamış olgularda antimikrobiyal tedavi gerekebileceğinden mikrobiyolojik incelemelerin yapılması önerilmektedir. Okullarda ve kreş gibi toplu yaşam alanlarında ortaya çıkan salgınlarda da kaynağın tespiti ve salgının kontrol altına alınabilmesi için inceleme yapılmalıdır (23,24).

Laboratuvar incelemeleri içerisinde en temel test taze dışkı örneğinin ışık mikroskopunda incelenmesidir. Dışkı örneği ince şekilde lama yayılarak metilen mavisi ile boyanır. Bu tetkikle her sahada 5'ten fazla lökosit görülmesi kolon tutulumu lehine değerlendirilir. Dışkıda lökosit varlığı Shigella, Salmonella, Campylobacter, EIEC, C. difficile, Y. enterocolitica, V. parahaemolyticus gibi invazif veya sitotoksin üreten mikroorganizmaların varlığını düşündürür. Böyle durumlarda dışkı kültürü alınarak patojenin tespit edilmesine çalışılır (23).

İshal ayırıcı tanısında dışkının özellikleri genellikle tanıda yardımcıdır;

1. Kansız ve çok volümlü dışkılamamanın yanısıra dışkıda lökosit yokluğu ve toksik tablonun olmaması ve hafif ateş varlığında viral ya da kolera, ateş yoksa Giardia ishalini düşündürür.

2. Kanlı ishal, az volümlü ve sık dışkılamamanın yanısıra fekal lökosit, ateş ve toksik tablo varlığı Shigella, EIEC, Salmonella, ilaç kullanım varsa membranöz enterokolit (C. difficile) düşündürür. Antibiyotikle ilişkili ishale daha seyrek olarak C. jejuni, Salmonella spp, C.

perfringens tip C, S. aureus ve Candida albicans da neden olabilmektedir. S. aureus enterokoliti, kolon ve rektumdan ziyade ileum ve çekumu tutar.

3. Kanlı ishal, az volümlü dışkılamamanın yanısıra lökosit, ateş ve toksik tablonun yokluğu E. hystolitica'yı düşündürür (140,141).

Prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları viral ve bakteriyel etyolojiyi ayırt ettirmede faydalı bulunmamıştır. Her ne kadar bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek değerlere ulaşırsalar da düşük olmaları bakteriyel enfeksiyon olasılığını dışlamaz. Bu nedenle rutin olarak tetkik edilmesi önerilmemektedir. Benzer şekilde enflamatuvar barsak hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılan fekal kalprotektin ve laktoferrin gibi belirteçler de viral etyolojiyi dışlamamaktadır. Bu nedenle bunların da rutinde kullanımı önerilmemektedir (142).

Viral gastroenteritleri bakteriyel ve paraziter nedenlerden klinik olarak ayırt etmek oldukça zordur. Mevsim, hastanın yaşı ve yaşadığı bölge tanıda yardımcı olabilir. Viral gastroenteritler nadiren kanlı ishale neden olurlar. Tanıyı doğrulamak için genellikle laboratuvar desteği gerekmektedir. Viral patojenlerin tespitinde en sık kullanılan yöntemler elektron mikroskopisi (EM), enzyme immunoassay (EIA), latex aglütinasyonu (LA), jel elektroforezi, kültür, PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve RT-PCR'dır. Rotavirus, Adenovirus, Norovirus ve Astrovirus için kullanılacak ticari EIA kitleri bulunmaktadır (23,143).

2.8. Tedavi, Korunma ve Beslenme

2.8.1. Tedavi: Ana ilke, dehidratasyonu tespit ve tedavi etmek, patojeni tespit etmek ve yayılımını önlemek, gerekliyse spesifik antibiyotik tedavisini vermektedir. DSÖ tarafından ishal tedavisinin temel ilkeleri rehidratasyon, beslenme desteği ve çinko desteği olarak

belirlenmiştir. İshal, vücudun mikroorganizmalara karşı koruyucu bir yanıtıdır. Bağırsaklarda peristaltik hareketlerin artması, emiliminin azalması ve sekresyonun artması yoluyla organizma zararlı etkeni uzaklaştırmaya çalışır. Bu yanıt önlendiğinde sistemik bir enfeksiyona neden olunabilir. Ayrıca motiliteyi azaltan preparatların verilmesiyle dışkı volümü az olsa bile ekstraselüler kompartmandan bağırsak lümenine sıvı geçişini azaltmayacağından, akut dehidratasyon tehlikesi ortadan kalkmaz. Bu nedenle bağırsak motilitesini azaltan ilaçlardan uzak durmak gerekir, çocuklarda ishal tedavisinde kullanılmaları kontrendikedir. Özellikle hemorajik gastroenteritte, şigatoksin üreten E coli infeksiyonlarında antimotilitik ilaçlar kullanılmamalıdır (24).

2.8.1.1. Sıvı Tedavisi: Sıvı-elektrolit tedavisi, hastanın durumuna göre dehidratasyon ağır ise intravenöz yolla, hafif-orta dehidrate ve ağızdan alabilecek durumdaysa ağız yoluyla yapılabilir. Gelişmekte olan ülkelerde ishale bağlı ölümler, dışkıyla kaybedilen sıvı ve elektrolitlere bağlı gelişen dehidratasyondan olmaktadır. Bu nedenle her zaman ucuz ve kolay bulunabilen, sıvı ve elektrolit içeren ve ağızdan içilebilen formüller geliştirilmiş olup tedavide oldukça etkindir. Oral rehidratasyon sıvıları (ORS) ile ilgili ilk çalışma 1964 yılında yapılmıştır. Bu tedavi ilk olarak Baglades'te kolera salgınında kullanılmış ve etkinliği ispatlanmıştır. 1978 yılında DSÖ tarafından ORS standardize edilmiş ve kullanımı önerilmiştir.

Su ve elektrolit emilimi başlıca ince barsak mukozasından ve daha az miktarda kalın barsak mukozasından olmaktadır. Na^+ barsaktan su emilimini sağlayan başlıca iyondur. Na^+ , aktif Na^+ - K^+ ATPaz transport sistemiyle hücreler arası boşluğa alınır ve suyu boşluğa çeker, K^+ hücre içine kaçar ve elektrolit dengesi korunur. Bu sistemin ana ögesi Na^+ - K^+ ATPaz, akut ishallerden etkilenmez. Glikoz ve aminoasitler sodyuma bağlı olarak emilirler. Bu nedenle Na^+ ve glikoz içeren sıvılar ağızdan verildiğinde emilimleri kolaylıkla sağlanabilir. Glikoz/ Na^+ oranı 1/1 olmalıdır. Glikoz fazla olursa osmolariteye bağlı ishal olur (144).

Rehidratasyon tedavisinde öncelikle oral rehidratasyon yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılan ORS hafif ve orta şiddetteki ishal vakalarının çoğu için yeterli sıvı desteğini sağlamaktadır. Seçilecek ORS 50-60 mmol/L Na⁺ içeren ve osmolaritesi azaltılmış sıvı olmalıdır. Hafif ve orta şiddetteki ishallerde, her dışkılama için 10cc/kg ORS desteği yanında beslenme desteği önerilmektedir. ORS hazır olarak bulunabildiği gibi evde de hazırlanabilmektedir. Bu amaçla hazırlanan manuel ORS'nin içeriği 5 su bardağı (1 litre) kaynamış ılıtılmış su, 2 çorba kaşığı şeker (20 gr), 1 çay kaşığı sofr tuzu (3,5 gram NaCl), 1 çay kaşığı karbonat (2,5 gr NaHCO₃) ile hazırlanan karışımdır (9,30). Tablo 3'te çeşitli ORS sıvılarının içerikleri gösterilmektedir.

Tablo 3. ORS içerikleri (147).

<u>1. Rehidratasyon</u>	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Karbonhidrat (mmol/L)	Osmolarite (mOsm/L)
WHO	90	20	111	310
WHO/UNICEF	75	20	75	245
Rehydralyte	75	20	140	301
<u>2. İdame/önleme</u>				
Infalyte	50	25	70	200
Naturalyte	45	20	140	265
Pedialyte	45	20	140	250
Pediatric electrolyte	45	20	140	250

Hafif dehidratasyon olgularında genellikle % 3-5 oranında tartı kaybı olmakta, 50cc/kg/4 saat ORS ve beslenme desteği yeterli olmaktadır. Orta dereceli dehidratasyon (% 5-10 tartı kaybı) olgularında ise 100c /kg/4 saat ORS ve beslenme desteği sağlanmalıdır. En son ESPGHAN

rehberine göre cerrahi kontrendikasyon yoksa ve oral alımı reddetmeyen ya da inatçı kusmaları olmayan daha çok bol sulu dışkılamanın ön planda olduğu akut gastroenteritlerde nazogastrik tüp ile rehidratasyonun yapılması önerilmektedir. Oral alımın yetersiz olduğu ağır dehidratasyon (% 10'dan fazla tartı kaybı), şok, şiddetli ishal, şiddetli kusma, abdominal aşırı distansiyon, ileus, oral alamayacak kadar şuur bulanıklığının bulunduğu olgularda ise parenteral sıvı tedavisi gereklidir. Parenteral sıvı tedavisi ile hasta rehidrate edildikten ve oral alım başladıktan sonra bir an önce ORS ve beslenme desteğine geçilmelidir (145,146,147).

2.8.1.2. Çinko Desteği: Gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliği yaygın olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda oral rehidratasyon tedavisine ek olarak çinko desteği verilmesinin ishalin şiddetini hafif derecede düşürdüğü ve ishal ataklarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. DSÖ tüm ishaller için 10 gün boyunca günde 20 mg, 2 ay ve daha küçük çocuklar için günde 10 mg çinko desteği önermektedir. Önerilen dozlarda çinko sülfat takviyesi ile izleyen 3 ay boyunca ishal atakları ve buna bağlı ölümlerin azalacağı öngörülmektedir. Bu etki özellikle yetersiz beslenen ve persistan ishaller olan çocuklarda belirgindir. Bu nedenle DSÖ ve UNICEF ishal türüne bakılmaksızın çinko takviyesini önermektedir (143, 148).

2.8.1.3. Antimikrobiyal Tedavi: Akut ishal olguların büyük bir kısmında 1 hafta içinde iyileşme gösteren bir seyir izlediği için antimikrobiyal tedavi genellikle gereksizdir, temel tedavi sıvı ve elektrolit kaybının yerine konmasıdır. Antibiyotikler yalnızca seçilmiş enfeksiyon ishallerinde tercih edilir, etkenin ekskresyonunu azaltır ve klinik gidişi kısaltır. Hatta bu vakalarda bulaşıcılık da önlenir. Bu vakalar ön planda bakteriyel ishaller ve parazitlere bağlı ishal tablolarıdır. Virus ishallerinde ve enterotoksin ishallerinde antibiyotik kullanılmaz. Enteroinvasif ishallerde antibiyotik verilebilir. Özellikle yenidoğan ya da 6 ayın altındaki bebeklerde, immunsupresif ya da kronik hastalığı olanlarda ve kültürde üremesi olan hastalarda antibiyoterapi düşünülmelidir. Dışkıda kan, mukus ve iltihap hücrelerinin varlığı

veya uzayan ishal varlığında dışkı kültürü ile etken saptanarak gerekiyorsa antibiyoterapi başlanmalıdır (24).

Shigella gastroenteritinde azitromisin (1.gün 12mg/kg, sonraki 4 gün 6 mg/kg/gün), ampisilin oral (50-150 mg/kg/gün) veya parenteral (150-400 mg/kg/gün IV, IM) veya TMP-SMX oral (5-10 mg/kg/gün 5 gün) kullanılabilir. Dirençli suşlarla olan enfeksiyonlarda nalidiksik asit (55 mg/kg/gün) ya da seftriakson (50 mg/kg/gün 2-5gün) verilebilir (24,142).

Salmonella gastroenteritinde antibiyotik tedavisi klinik tabloyu etkilemez, taşıyıcılık riskini artırır. Ancak hasta 3 aydan küçük veya sepsis, malnütrisyon, immunsupresyon, süpüratif lokal metastaz gibi ek bulgular varsa antibiyotik tedavisi gerekir. Bu durumlarda veya tifo, paratifo varlığında ampisilin oral (50-150 mg/kg/gün) veya parenteral (150-400 mg/kg/gün IV ya da IM), amoksisilin oral (50 mg/kg/gün), kloramfenikol oral ya da IV (50-75 mg/kg/gün) veya TMP-SMX (5-10 mg/kg/gün) oral 10 gün kullanılır. Dirençli suşlarda seftriakson (50 mg/kg/gün) verilebilir (24,142).

C. jejuni gastroenteritinde eritromisin (40 mg/kg/gün) oral olarak 5-7 gün ya da azitromisin (10 mg/kg/gün) oral 3 gün kullanılarak eradikasyon sağlanır (24, 142).

E. coli ishallerinde tedavi tartışmalıdır. ETEC ile oluşan ishaller genellikle kendiliğinden düzelir. Antibiyotik tedavisi yalnızca turist ishalinde önerilmektedir. Azitromisin (10 mg/kg/gün) 3 gün ya da sefiksim (8 mg/kg/gün) 5 gün önerilmektedir.

V. cholerae tedavisinde azitromisin (10 mg/kg/gün) 3 gün veya TMP-SMX (5-10 mg/kg/gün) kullanılarak eradikasyon sağlanır.

C. difficile ile oluşan orta-ağır hastalık tablosunda ise metronidazol (30/mg/kg/gün) ya da vankomisin (40 mg/kg/gün) kullanımı önerilmektedir (142).

G. lamblia enfeksiyonunda oral furazolidon (5-8 mg/kg/gün) ile 7 gün veya metronidazol (25 mg/kg/gün) ile 5-10 gün tedavi önerilmektedir (24).

2.8.1.4. Kusma Tedavisi: Akut gastroenteritlerde ön planda olan semptomlardan biri de kusmadır. Kusma hastanın dehidratasyonunu artırarak parenteral tedaviye dolayısı ile hastane yatışına sebep olmaktadır. Kusma ve bulantı şikayetinin fazla olduğu olgularda anti-emetiklerin kullanımı oral sıvı tedavisini ve beslenmeye daha hızlı geçişi kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte bu ilaçların kullanımından önce hastada kusmaya neden olabilecek cerrahi bir sorun olmadığından emin olmak gerekir (142).

Bu amaçla çeşitli anti-emetik ajanlar kullanılmakla birlikte ondansetron kullanımının çok daha etkili olduğu bildirilmektedir. Ondansetron bir HT-3 antagonistidir ve onkolojik hastalarda, post-operatif bulantısı olan hastalarda etkin olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda gastroenterit olgularında da ondansetronun kusmayı önleyerek oral alımı kolaylaştırdığı ve ciddi yan etkisi olmadığı gösterilmiştir. Sıklıkla 0,15 mg/kg IV dozunda kullanımı yeterli olmaktadır (149,150).

2.8.1.5. Prebiyotikler ve Probiyotikler: Prebiyotikler, canlı olmayan ve bağırsak florasını düzenleyerek konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen besin bileşenleridir. Prebiyotikler genellikle fruktoz ve galaktoz polimerleri şeklindedir. Sık kullanılan başlıca dört ana grup prebiyotik vardır; inulin, fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS) ve laktuloz. GOS'ler anne sütünde doğal olarak bulunmaktadır ve yeni nesil bebek mamalarına da eklenmektedir. Her ne kadar bağırsak florası üzerine olumlu etkileri olsa da ishal tedavisinde önerilmesi için yeterli kanıt yoktur (151,152).

Yeterli miktarda verildiğinde konakçı için yararlı olan intestinal mikroflorayı dengeleyen, düzenleyen canlı mikroorganizmalara probiyotik adı verilmektedir. Probiyotikler bakteri ya da mantar kökenli mikroorganizmalardır ve faydalı olabilmeleri için antimikrobiyal

maddelerin salgılanmasını uyarması, patojen mikroorganizmaların üreme ve kolonizasyonunu engellemesi gerekir.

Bakteri kökenli *Lactobacillus reuteri* ve *rhamnosus GG* (LGG), *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus* ve mantar kökenli *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) en fazla çalışmanın yapıldığı probiyotiklerdir. Akut ishallerde yapılan çalışmalar probiyotiklerin ishal sıklığını ve süresini azalttığını göstermiştir. Probiyotikler antibiyotiğe bağlı ishal, *Clostridium* ishali, turist ishali, bakteriyel ve viral ishallerde etkili olabilmektedirler. LGG (*biogaia*) ve *S. boulardii* (*reflor*) en etkin probiyotikler olarak saptanmış ve en iyi sonuçlar erken dönemdeki sulu, viral ishallerde alınmıştır (153,154).

2.8.2. Korunma

Tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan akut ishalden korunma tedaviden daha önemli ve daha az maliyetlidir. İshalden korunmada anne sütü, temiz su kaynakları, aşılama, el temizliği ve genel hijyen kurallarına uyma ve kanalizasyon alt yapısı birincil rol oynar (9,13).

Anne sütüyle beslenme ishal gelişimini önlemede en önemli korunma yöntemidir. Anne sütü ile beslenme çocuğun immunolojik yanıtının artması ve pasif immunizasyon sağlayan, bağırsağı koruyan ve uygun bağırsak florasının devamını sağlayan faktörler içermek gibi önemli özellikleri vardır. Anne sütüyle beslenen bebeklerde genelde ishaller ağır seyretmez ve dehidratasyon gelişme riski çok azdır (155).

İshal genelde kontamine su, yiyecek ve yakın temasla oluştuğu için, yiyeceklerin iyi pişirilerek tüketilmesi, uygun şekilde hazırlanması ve uygun ortamlarda saklanması, klor ve iyot tabletleri ile suların dezenfeksiyonu veya taşınabilir filtreler ile süzülmesi (ancak filtreler bakteri, parazit kist ve yumurtalarını uzaklaştırabilirken virusları tutamaz), hijyenik olarak

hazırlanmayan ve buzdolabında saklanmayan gıdalardan uzak durmak ishali hastalıkların sıklığını azaltacaktır. Enfeksiyonlar fekal-oral yolla bulaştığından bu zincirin kırılması çok önemlidir. Temiz içme ve kullanma suyu yeterli miktarda sağlanmalıdır. El temizliği ve hijyen bakıcı için önemlidir. Özellikle tuvalet sonrası ve bebeğin altını değiştirdikten sonra el yıkama enfeksiyonların ev ve kurum içi yayılımını engeller (10,155).

Korunmada diğer bir önemli nokta ise özellikle RV ishali için geliştirilen ülkemizde ve birçok ülkede kullanıma giren aşılama. Aşılama tüm bebekler için önerilmektedir. Halen iki tip RV aşısı tüm dünyada kullanımdadır ve DSÖ ulusal aşı programlarına eklenmesini önermektedir. Bunun yanında tifo ve kolera aşıları da özel durumlarda tavsiye edilmektedir (156).

2.8.3. Beslenme

İshal ataklarına ikincil gelişen nutrisyonel komplikasyonların nedenleri yetersiz gıda alımı, emilim bozukluğu ve yanlış beslenme uygulamalarıdır. Akut ishal sırasında uygulanması gereken temel beslenme ilkeleri:

1. Beslenmeye ara verilmemesi ya da rehidratasyon sonrası hemen beslenmeye başlanması,
2. Anne sütü alan bebeklerde anne sütüne aynı sıklıkta devam edilmesi,
3. Formül mama ile beslenen bebeklerde sulandırılmadan aynı beslenmeye devam edilmesi,
4. Laktozsuz beslenmenin sadece altı aylıktan küçük bebeklerde ve ağır ya da uzayan ishali olan, dışkı PH <5,5, dışkıda redükten madde > % 0,5 ise uygulanması,
5. Yarı-katı ya da katı gıda ile beslenenlerde kısıtlayıcı diyetlerin uygulanmaması (157).

Ciddi dehidratasyonu olmayan akut ishallerde çocuklarda beslenmeye ara verilmeden devam edilmelidir. Ağır dehidrate hastalarda ise rehidratasyon tedavisi sonrası (4-6 saat içinde) hemen beslenmeye başlanması önerilmektedir (158). İçerdiği laktoza karşın anne sütü düşük osmolaritesi ve yüksek enzim içeriği nedeniyle ishallerde sorun oluşturmaz. Anne sütü alan bebeklerde dışkı sayısı ve ORS ihtiyacı daha azdır. Bu nedenle anne sütü ishalden korunmanın yanısıra akut ishal sırasında en önemli beslenme desteğidir. Anne sütü almayan bebeklerde ise özel bir mama kullanımına ya da diyet gerektirir (159).

Karışık beslenen çocuklarda kompleks karbonhidrat içeren ekmek, makarna, pirinç, patates, havuç, yulaf gibi besinlerle başlayarak normal beslenme düzenine geçilebilir. Yağ kısıtlaması önerilmez ancak şeker oranı yüksek meyve suları ve tatlılardan uzak durulmalıdır (157).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Çocuk Polikliniği'ne 01 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran ve akut gastroenterit tanısı alan 0-16 yaş arasındaki çocuklara ait dosyalar geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı alındı (14.03.2011 tarihli 584 sayılı toplantı; No 2011/486-483 ve 18.10.2017 tarihli 1151 sayılı toplantı; No 2011/486-483).

Çalışmaya alınma kriterleri;

‘1- Hastanın 0-16 yaş aralığında olması

2- Günde en az 3 kez veya daha fazla sulu dışkılama olması

3- İshal süresinin 15 günden az olması

4- Hastaların şikayetlerine neden olabilecek başka bir hastalığının olmaması’

olarak belirlendi. İshal süresi 15 günden uzun süren, malabsorbsiyonu ve altta yatan herhangi bir kronik hastalığı bulunan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Mevcut kriterleri taşıyan 645 vakanın kayıtları çalışmaya dahil edilerek incelemeye alındı.

Çalışmaya alınan hastalara ait demografik (yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, anne sütü alımı), klinik (mevcut şikayet, şikayetlerin süresi, ateş, dehidratasyon derecesi) ve laboratuvar (tam kan sayımı, tam idrar tahlili, dışkı mikroskopisi, dışkı kültürü, dışkıda Rotavirus ve Adenovirus antijeni) verileri için hasta dosyaları incelendi ve elde edilen bulgular excel dosyalarına kaydedildi.

Hastalara ait öykü, genel durum, ateş, solunum hızı, nabız hızı ve dolgunluğu, kan basıncı, deri turgoru ve tonusu, fontanel çöküklüğü, ağız mukozasının kuruluğu, kapiller dolum zamanı, idrar çıkışı bulguları eşliğinde tartı kaybı % 3'ün altındakiler hafif dehidrate, % 3-6 arasındakiler orta dehidrate ve % 9 ve üzerindeki olgular ağır dehidrate olarak değerlendirildi.

Hafif ve orta dehidrate olarak kabul edilen olgular ORS ve beslenme önerileri ile takip edildi. Ağır ve orta-ağır dehidrate olarak kabul edilen olgular ise acil servise yatırılarak parenteral sıvı desteği ile takip edildi. Hafif dehidrate olgularda laboratuvar tetkikleri istenmezken, ağır dehidrate ve orta-ağır dehidrate olgulardan serum elektrolitleri (Na, K,Cl, Ca,), glikoz, üre, kreatinin, kan gazı (pH, HCO₃), hemogram, tam idrar tetkiki, dışkı mikroskopisi, dışkıda viral antijen (Rotavirus ve Adenovirus) ile dışkı ve kan kültürü tetkikleri istendi.

Hastalara ait kan, idrar ve dışkı örneklerinin sonuçlarına İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Laboratuvarı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'ndan ulaşıldı. Laboratuvar sorumluları ile görüşülerek kullanılan metodlar belirlendi.

Dışkının direkt mikroskopisi için taze olarak verilmiş dışkı örneğinden steril, sızdırmaz kapaklı, kaşıklı dışkı örneği kaplarına alınan küçük bir parça, lama daha önce konulmuş 1 damla % 0,9'luk NaCl ile karıştırılarak süspansiyon haline getirildi. Lamel kapatılarak hazırlanan taze preparat ışık mikroskobunda 10 x ve 40 x objektifle incelendi. Direkt mikroskopide 5'ten fazla lökosit varlığı anlamlı kabul edildi. Dışkıda Rotavirus ve Adenovirus antijen incelemesi için Latex aglütinasyon testi (Lateks aglütinasyon; Slidex Rota-Kit, bioMeriux, Marcy-L'Etoile, France) kullanıldı. Dışkı kültürü için dışkı örnekleri plastik kaplara alındıktan hemen sonra eküvyon ile buyyonlu tüplere alınarak kültür için ekim yapıldı.

Verilerin ortalama ve standart sapma değerleri saptanarak kategorik değişkenler frekans (n, %) olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirmeler için veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak

incelendi, grupların karşılaştırmalarında student t-testi, ki-kare testi ve Oneway anova testi kullanıldı. Sonuçlar % 5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi ($P < 0,05$).



4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Çocuk Polikliniği'nde 01 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2010 tarihleri arasındaki 4 yılda (48 ay) AGE tanısı alan 0-16 yaş arasındaki olgular alındı.

Çalışma süresince 645 hastanın dosyasına ulaşıldı. Bu hastaların AGE etyolojisine yönelik olarak dışkı mikroskopisi, kültür, dışkıda RV ve AV'a yönelik testler yapılan 420'sinin sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 645 ishal vakasının 248'i (% 38,4) kız, 397'si (% 61,6) erkekti. Çocukların ortalama yaşları $26,9 \pm 31$ ay, yaş aralığı 1-192 ay, olguların median yaşı 15,31 ay idi. Yaşlara göre olguların dağılımı incelendiğinde 475'i (% 73,6) 0-24 ay aralığında, 580'i (% 89,9) 0-60 ay aralığında bulunmaktaydı. Hastaların yaşlara göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş Aralığı (ay)	Olgu Sayısı (n)	%
0-6	98	15,2
>6-24	377	58,5
>24-60	105	16,3
>60	65	10
Toplam	645	100

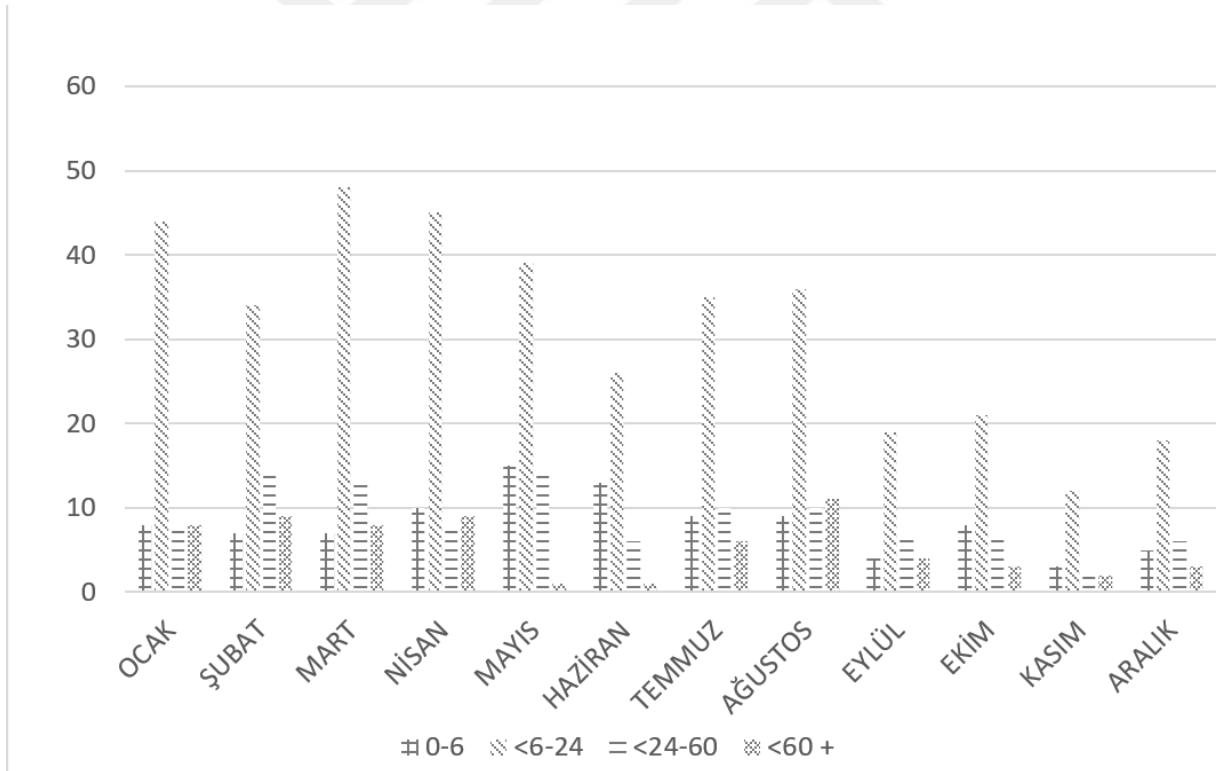
Hastaların 236'sı (% 36,6) en fazla 2007 yılında başvurmuştu. Olguların yıllara göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların yıllara göre dağılımı.

Yıl	2007	2008	2009	2010	Toplam
Vaka sayısı	236	175	178	56	645
Toplam vakaya oranı %	36,6	27,1	27,6	8,7	100

Olguların aylara göre başvurusu incelendiğinde 76 (% 11,7) vaka ile en çok Mart ayında başvuru olduğu görüldü. Olguların aylara göre dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1. Hastaların aylara göre dağılımı



Olgu sayıları mevsimlere göre değerlendirildiğinde 217 (% 33,6) vaka ile ilkbahar mevsiminde, ikinci sırada 172 (% 26,7) vaka ile yaz mevsiminde, üçüncü sırada 164 (% 25,4)

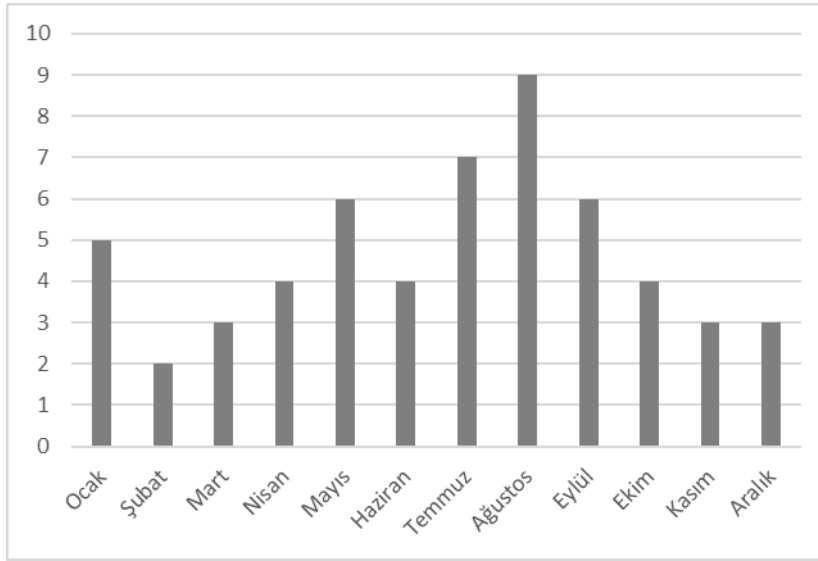
vaka ile kış mevsiminde ve en az 92 (% 14,3) vaka ile sonbahar mevsiminde başvuru olduğu görüldü. En sık başvuru ilkbahar mevsiminde idi.

Acil polikliniğe başvurma şikayeti en çok ishal, bulantı ve kusma ile 309 vaka (% 47,9) idi. İkinci sıklıkta ishal ve ateş 92 vaka (% 14,3), 3. sıklıkta ishal, kusma ve karın ağrısı 24 vaka (% 3,7) olduğu görüldü.

Olguların ortalama ishal süresi $2,0 \pm 1,69$ gün (min 1- max 14 gün) bulunmuş. 196 (% 31) vakada dehidratasyon bulgusu mevcuttu; bunların 56'sı (% 8,7) hafif dehidrate, 114'ü (% 17,6) orta dehidrate ve 26'sı (% 4) ağır dehidrate olarak değerlendirilmişti, 449 (% 69,6) vakada ise dehidratasyon bulgusuna rastlanmamıştı. Olguların 58'ine (% 8,9) tam idrar tetkiki yapılabildi.

Başvuran 645 olgu içerisinde dışkı incelemesi (dışkı mikroskopisi, dışkıda antijen testi) yapılanların sayısı 420 (% 65,1) olarak bulundu. Dışkı analizi yapılan vakaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde vakaların 151'i (% 36) kız, 269'u (% 64) erkek olarak bulundu. Tüm olguların 415'inde (% 64,3) dışkı mikroskopisi testi yapıldı; 56'sında (% 13,5) lökosit pozitifliği (5 ve üzeri) saptandı. Dışkıda lökosit pozitifliği saptanan olguların en fazla Ağustos ayı olmak üzere Mayıs-Eylül ayları arasındaki yaz aylarında daha fazla görüldüğü saptandı. Dışkıda lökosit pozitifliği saptanan olguların hiçbirinde dışkı kültüründe üreme olmadığı görüldü. Dışkıda lökosit pozitifliği dağılımı aylara göre Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Dışkıda lökosit pozitif olguların aylara göre dağılımı.



İshal yakınmasıyla başvuran 645 vakanın viral AGE düşünülen 152'sine (% 23,5) dışkıda RV ve AV antijeni bakıldı. Bu olguların 120'sinde (% 78,9) RV pozitif, 8'inde (% 12,4) AV pozitif olarak saptandı.

Hastaların hiçbirinde dışkı mikroskopisinde parazit görülmedi.

Tüm olguların beslenme durumu incelendiğinde sadece anne sütü ile beslenenlerin sayısı 31 (% 4,9) olarak tespit edildi. Yaşları 0-6 ay aralığında bulunan çocuklar arasında sadece anne sütü ile beslenen çocuk sayısı 11 (% 11,2) olarak bulundu. İshal vakaları 218 (% 33,7) vaka ile en fazla formül+karışık besleniyordu. Vakaların beslenme şekline göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Beslenme şekline göre çocukların dağılımı.

	AS ¹	AS ¹ +DOB ²	AS+İS ³	DOB ²	İS ³ + K ⁴	Toplam
(n)	31	134	80	218	182	645
(%)	4,9	20,7	12,4	33,7	28,2	100

1: Anne sütü (AS), **2:** Doğal olmayan beslenme (DOB) **3:** İnek sütü (İS) **4:** Karışık beslenme (K)

Tüm olguların 461'i (% 71,4) medikal tedavi verilmeden emzirme ve beslenme önerilerinde bulunularak ayaktan tedavi edilirken, 139 (% 21,5) vaka ORS ve/veya kısa süreli parenteral sıvı tedavisi almıştı. 45 (% 6,9) vaka yatırılarak tedavi edilmişti. Yalnızca anne sütü veya anne sütü+karışık beslenme olan vakaların, inek sütü ve/veya karışık beslenen ve anne sütü almayanlara oranla yatırılarak tedavi edilme oranı anlamlı derecede düşük bulundu (p= 0,04; ki-kare testi).

Dışkıda virus antijeni bakılan 152 olgunun 128'inde (% 84,2) viral antijen saptandı. 120'sinde (% 78,5) RV antijeni pozitif bulundu. RV pozitif vakaların 43'ü (% 37,5) kız, 77'si (% 62,5) erkekti, ortalama yaş 25,67±5 ay, RV negatif vakalarda ortalama yaş 27,24±5 ay idi. Yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,8; student t testi). RV pozitif olguların yaşlara göre dağılımı incelendiğinde en çok vaka 0-12 ay grubunda 50 (% 41) idi. Olgulardan 91 (% 74,6) çocuğun yaşı 24 ay ve altındaydı. RV pozitif vakaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Rotavirus pozitif olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Aralığı (ay)	Olgu Sayısı (n)	%
0-12	50	41
13-24	41	33,6
>24-60	19	15,4
>60	10	8
Toplam	120	100

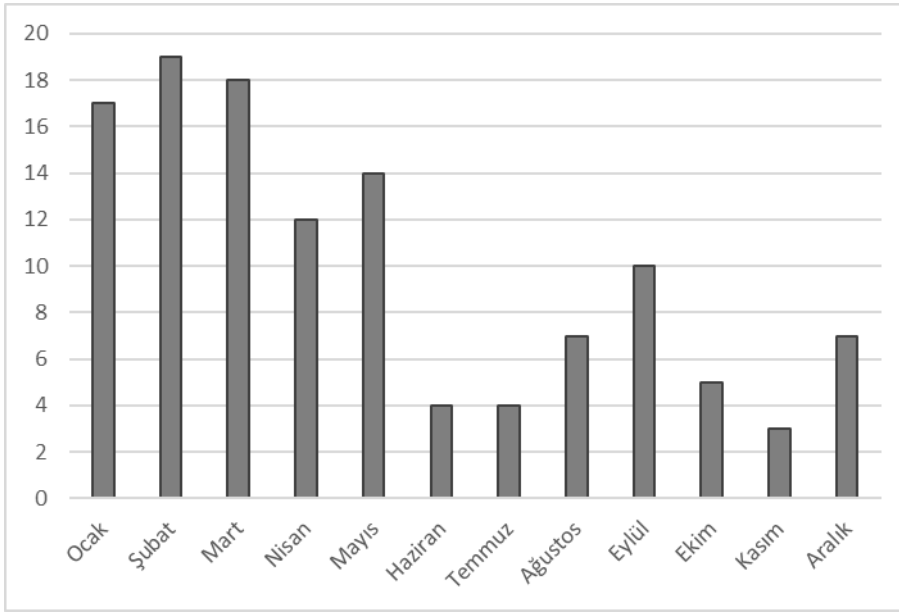
RV antijeni pozitif bulunan olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde en yüksek oranda antijen pozitifliği % 36,6 (35 olgu) ile 2009 yılında saptandı. Yıllara göre olguların dağılımı arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,35$, Oneway anova). RV pozitif olguların yıllara göre dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Rotavirus pozitif olguların yıllara göre dağılımı.

Yıl	2007	2008	2009	2010	Toplam
Rotavirus (+) (n)	44	33	35	8	120
(%)	(36,6)	(27,5)	(29,1)	(6,8)	(100)

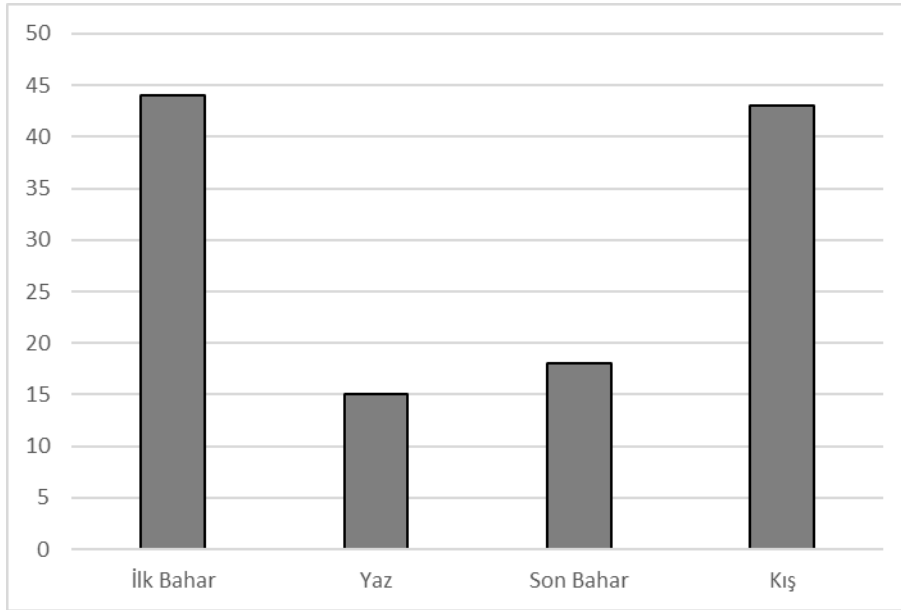
RV antijeni pozitif bulunan olguların aylara göre dağılımı incelendiğinde en sık Şubat ayı 19 (% 15,8) ve Mart ayında 18 (% 15) vaka bulunduğu tespit edildi. Aylara göre dağılım Şekil 3'te gösterilmiştir.

Şekil 3. Rotavirus antijeni pozitif olguların aylara göre dağılımı.



RV pozitif olguların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde ise en sık ilkbahar ve kış mevsimlerinde görüldüğü tespit edildi (Şekil 4).

Şekil 4. Rotavirus antijeni pozitif olguların mevsimlere göre dağılımı.



RV bakılan vakalar, tüm AGE vakalarına benzer şekilde 85 (% 55,9) vaka ile en çok ishal-kusma şikayetiyle başvurdu. İkinci sırada 21 (% 13,8) vaka ishal-ateş, üçüncü sırada 17 (% 14,1) vaka ishal-kusma-ateş şikayetiyle başvurmuştu.

RV antijeni bakılan 152 olgunun 142'sinde (% 93,4) ek olarak dışkı mikroskopisi testi yapılmıştı. Vakaların yalnızca 10'unda (% 6,6) lökosit pozitifliği saptandı. Bu oran diğer ishal olgularına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,03$; ki kare testi).

RV pozitif bulunan hastaların 19'u (% 15,8) ağır, 21'i (% 17,5) orta, 80'i (% 66,6) hafif derecede dehidrate bulundu. RV pozitif saptanan hastaların 95'i (% 79) ayaktan (ORS+beslenme) tedavi verilerek izlendi, 22'si (% 18,3) yatarak tedavi edildi. RV pozitif saptanan yalnızca 3 vaka (% 2,5) hiçbir tedavi verilmeden önerilerle gönderildi. RV pozitif olgular içerisinde anne sütü alan bebeklerin dehidratasyon derecesi anne sütü almayan bebeklere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Rotavirus pozitif olgularda yatarak tedavi

oranı tüm ishal vakaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,04$; ki-kare testi). Yatan hastaların % 80'i RV pozitif vakalardı (Tablo 9).

Tablo 9. RV (+) Anne sütü alan ve almayan vakalarda dehidratasyon oranı.

	Anne Sütü(+)	Anne Sütü(-)	Toplam
Hafif	25 (% 71,4)	55 (% 64,7)	80
Orta	8 (% 22,9)	13 (% 15,3)	21
Ağır	2 (% 5,7)	17 (% 20)	19
Toplam	35 (% 100)	85 (% 100)	120

RV antijeni pozitif tespit edilen çocukların beslenme durumu incelendiğinde yalnızca anne sütü alan 10 (% 8,3) çocuk, anne sütü ve mama ile beslenen 25 (% 20,8) çocuk ve anne sütü almayan 85 (% 70,8) çocuk bulundu. Anne sütüyle beslenen AGE'li çocuklarda anne sütü almayan diğer AGE'li çocuklara göre RV pozitifliği anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,01$; ki-kare testi) (Tablo 10).

Tablo 10. Anne sütü alan ve almayan olgularda RV pozitifliği.

	RV(+)	RV(-)	Toplam
Anne sütü alan	35 (% 29,1)	26 (% 81,2)	61
Anne sütü almayan	85 (% 70,9)	6 (% 19,8)	91
Toplam	120	32	152

Ayrıca viral dışkı testleri istenen 152 olgunun 8'inde (% 5,2) Adenovirus antijeni pozitif olarak bulundu. Bu olguların 3'ü kız 5'i erkekti. Ocak, Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında 1'er olgu, Ağustos ve Ekim aylarında ise 2'şer olgu olduğu saptandı.



5. TARTIŞMA

Akut gastroentitler tüm dünyada özellikle çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. DSÖ 2017 verilerine göre dünya genelinde çocuklarda her yıl 1,7 milyar AGE vakası görülmekte olup 5 yaş altı 525.000 çocuk akut ishal nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Beş yaş altı çocuklarda önemli malnütrisyon nedenlerinden birisi de olan ishale bağlı olarak ortaya çıkan bu tablo temiz ve güvenilir su kaynaklarının sağlanması, hijyen, beslenme, sosyo-kültürel ve ekonomik şartların düzeltilmesiyle büyük oranda kontrol altına alınabilir (1,2,9). 2002 yılında tüm yaş gruplarında Afrika'da 707.000, Güney Doğu Asya'da 604.000, Doğu Akdeniz'de 259.000, Batı Pasifik'te 154.000, Amerika Kıtası'nda 57.000 ve Avrupa'da 16.000 olmak üzere tüm dünyada 1.797.000 kişinin ishalden yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (8).

Bulgularımıza göre İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Acil Çocuk Polikliniği'ne yılda yaklaşık 20-30 bin çocuk hasta başvurmaktadır. Acil çocuk polikliniğe % 2-3 oranında AGE başvurusu olmaktadır. Çalışmamıza alınan tüm olgular incelendiğinde % 38,4'ü kız, % 61,6'sı erkek olduğu görüldü. RV pozitif vakalarda ise bu oran % 37,5 ve % 62,5 olarak bulundu. Acile başvuran vakalarda hem tüm AGE vakalarında hem de RV pozitif vakalarda erkek vaka sayısı daha fazla idi. Konya'da Göncü ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tüm AGE vakalarında kız/erkek oranı 68/58 bulunmuş, olgular cinsiyet açısından değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (160). Koçak ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada kız olgular % 49, erkek olgular % 51 olarak bulunmuştur (16). Sahra altı Afrika'da Breurec ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada olguların % 56'sı erkek % 44'ü kız ve ortalama yaşları 12,9 ay olarak saptanmıştır (15).

Daha önce yapılan çalışmalar ishelli hastalıkların 5 yaş altı özellikle 2 yaş altında sık görüldüğünü göstermiştir (15,16,19). Bizim çalışmamızda da yaş gruplarına göre dağılım

incelendiğinde vakaların en çok 6 ay-2 yaş grubunda (% 58,4) olduğu görüldü. 0-6 ay arası olgularda RV enfeksiyonu % 13,3 (16 olgu) oranında görüldü. Anneden transplasental olarak geçen antikorların ve anne sütünün koruyucu etkisi nedeni ile daha erken yaş gruplarında enfeksiyon sıklığının daha az olduğu düşünüldü. Tüm olgular göz önüne alındığında ise başvuruların % 89,9'unu 5 yaş altındaki çocuklar oluşturmakta idi. Bu bulgular daha önceki literatür bulguları ile uyumlu bulundu. Beş yaş altı çocuklarda 2010 yılında ABD'de 1,7 milyon, 2011 yılında 700 bin ishal atağı olduğu bildirilmiş ve yılda yaklaşık 300 kişinin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (8,5).

Bilindiği gibi önde gelen ishal etkenlerinden olan RV sıklıkla 5 yaş altındaki çocukları etkilemektedir ve ilk 2 yaş grubunda hastane başvurularının önde gelen nedenlerindedir (40,42,47). Pakistan'da 6679 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada RV pozitif çocukların % 87'sinin 2 yaş altında % 61'inin ise 1 yaş altında olduğu gösterilmiştir (48). Bozdayı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada RV enfeksiyonlarının 6-23 aylık yaş grubundaki çocukları etkilediği, bu vakaların % 70'inden fazlasının 2 yaş altı ve % 39'unun 1 yaş altı çocuklarda meydana geldiği görülmüştür (39). Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RV pozitif olgularda ortalama yaş 13 ± 8 ay olarak bulunmuş (16). Keser ve ark. tarafından İstanbul'da yapılan çalışmada RV pozitif vakaların yaş ortalaması 17 ± 13 bulunmuştur (52). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde RV pozitif vakaların ortalama yaşı $25,6\pm 5$ aydı ve olguların % 74,6'sı 2 yaşın altındaydı.

Olguların yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde AGE olgularının 2007 yılında yoğunlaştığı (% 36,6), en az olgu ise 2010 yılında olduğu (% 8,7) görüldü. AGE olgularında yıllar içerisinde görülen azalmanın su-besin sanitasyonu ve bağışıklanma konusunda sağlanan ilerleme ile ilgili olabileceği düşünüldü. Tüm AGE vakaları incelendiğinde çalışmamızda dağılımın en çok Mart ayında 76 (% 11,8), ikinci sırada Nisan ayında 72 (% 11,2), üçüncü

sırada Ocak ayında 68 (% 10,5) olduğu saptandı. Mevsimlere göre değerlendirildiğinde ise ilkbahar ve kış mevsiminde başvuruların daha sık olduğu görüldü.

Her ne kadar bakteriyel etkenlere yönelik özel bir test yapılmamış olsa da dışkıda lökosit pozitifliğinin yaz aylarında daha fazla olduğu görüldü. Ancak dışkıda lökosit pozitifliği saptanan olgularda kültür pozitifliği saptanmamış olması ve dışkı örneklerinde lökosit pozitifliğinin viral etken ile oluşan ishal olgularında da görülebilmesi dışkıda lökosit varlığının bakteriyel gastroenterit açısından tek başına anlamlı olmadığını göstermektedir. Bu nedenle bu olguların tümünün bakteriyel etkenlerle ortaya çıktığını söylemek mümkün değildir.

İshal etkenlerinin yıl içerisindeki dağılımı incelendiğinde her mevsimde ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde etken olarak bakteriler ve parazitler ön plandadır ve tipik olarak yaz aylarında artış kaydedilir. Gelişmiş ülkelerde ise önde gelen etkenler viruslardır ve sonbahar-ilkbahar arasındaki dönemde daha fazla görülür. Adenovirus enfeksiyonu yıl boyunca sıklıkla yazın görülürken RV tropikal ülkelerde tüm yıl boyunca, ılıman ülkelerde ise Kasım ayından Nisan ayına dek devam eden sürede daha sık görülür. Otağ ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Rotavirus enfeksiyonları en çok Kasım (% 31,8), Aralık (% 25,6) ve Ocak (% 12,8) aylarında saptanmıştır (38,6,69). Bizim çalışmamızda RV pozitif vakaların ilkbahar (% 42) ve kış mevsiminde (% 41) daha sık olduğu görüldü. Koçak ve ark.'nın Ankara'da yaptığı çalışmada RV pozitif olguların sonbahar-kış arasındaki dönemde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (16). Nazik ve ark. tarafından 2006 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada ise RV'a bağlı ishallerin en sık Ocak ve Mart aylarında görüldüğü bildirilmiştir (51). Keser ve ark. tarafından İstanbul'da 2009 yılında yapılan bir çalışmada RV pozitifliğinin Aralık-Mayıs ayları arasında daha fazla olduğu görülmüştür (52). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RV pozitif olgular kış aylarında en fazla iken bunu ilkbahar ayları takip etmekteydi.

Ayrıca AV pozitif saptanan hastaların da yaz mevsimi ve yakın aylarda daha sık olduğu belirlendi. Biçer ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı çalışmada enterik AV enfeksiyonu en çok Ağustos (% 20,6) ve Temmuz (% 18,4) aylarında görülmüş iken kış ayları en az görüldüğü (% 2,8) dönemdi (69). Otağ ve ark. enterik AV enfeksiyon oranını % 3,3 saptamış ve mevsimsel fark bulmamıştır (38). Tüm bu veriler ishal nedeni ile başvuruların mevsimsel dağılımı üzerine yapılan çalışmalar ile benzerdi (18).

Akut gastroenteritin en önemli bulgusu ishal olmakla birlikte bulgular nedene, tutulan bağırsak bölgesine, ishalin şiddetine ve süresine göre değişir. İshale karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, ateş, tartı kaybı ve dehidratasyon bulgularından bir veya daha fazlası eşlik edebilir. Bulgular 2-5 gün sürdükten sonra büyük oranda geçmektedir (23). Bizim çalışmamızda olguların ortalama ishal süresi $2\pm 1,6$ gündü ve en sık şikayet ishal-kusma-bulantı (% 47,9), ikinci sıklıkta ishal-ateş idi (% 14,3). İshal, kusma ve karın ağrısı vakaların 24'ünde (% 3,7) mevcuttu. Coffin ve ark. tarafından ABD'de yapılan bir çalışmada en sık klinik bulgular; kusma (% 83), kusma-ishal (% 75) ve ateş (% 60) olarak saptanmış (54). Aydın ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akut gastroenteritli çocuklarda ishale en sık eşlik eden bulgu kusma (% 70) olup bunu karın ağrısı ve ateş izlerken ortalama ishal süresi $2\pm 1,6$ gün bulunmuştur (139). Keser ve ark. tarafından 2009'da yapılan bir çalışmada RV pozitif ve negatif hastaların karşılaştırıldığı çalışmada benzer şekilde ishal, kusma ve ateş en sık bulgular iken kusma RV pozitif hastalarda daha sık görülmüştür (52). Benzer şekilde Karadağ ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da RV pozitif olgularda kusma şikayeti daha fazla bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda RV pozitif vakalar, tüm gastroenterit vakalarına benzer şekilde en çok ishal-kusma şikayeti (% 55,9) ile başvurdu. İkinci sırada ishal-ateş (% 13,8), üçüncü sırada ishal-kusma-ateş şikayeti (% 11,2) bulunmaktaydı.

Çalışmamızda tüm olguların % 8,7'si hafif dehidrate, % 17,6'sı orta dehidrate, % 4'ü ağır dehidrate olarak değerlendirilmiş, vakaların % 69,7'sinde ise dehidratasyon bulgusuna

rastlanmamıştır. RV pozitif bulunan hastaların ise 19 (% 15,8)'u ağır, 21 (% 17,5)'i orta, 80 (% 66,6)'si hafif derecede dehidrate bulundu. RV negatif AGE'li hastalarda ağır dehidratasyon oranı % 1,3 (7 vaka) idi. Aydın ve ark. tarafından çocuk AGE vakalarının incelendiği bir çalışmada hastaların % 16'sında değişik derecede dehidratasyon saptanırken sadece % 3,3 oranında ağır dehidratasyon saptanmış (139). Keser ve ark.'nın çalışmasında RV pozitif olan çocukların % 10'u, RV negatif çocukların % 5,9'u ağır dehidrate olarak bulunmuştur (52). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular önceki çalışmalar ile benzerlik gösterse de ağır dehidrate olarak değerlendirilen RV pozitif olguların oranı daha fazla idi. Bu sonucun hastanemiz acil polikliniğinin daha ciddi hastaların sevk edildiği ya da başvuruda bulunduğu 3. basamak tedavi merkezi olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda olguların % 65'ine (420 vaka) dışkı incelemesi yapıldığını ve bu olguların % 64'üne (415 vaka) dışkı mikroskopisi testi istendiğini saptadık. Dışkı mikroskopisi tetkiki istenen olguların 56'sında (% 13,5) lökosit pozitifliği vardı. Hastalardan alınan kültürlerden hiçbirinde üreme olmadı. Bu da bize lökosit pozitifliğinin kültür istemede güvenilir bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk dönemi ishallerinin büyük bölümünde etken viruslardır (8). Etiyolojik ajanlar göz önüne alındığında viral patojenlerin % 30-40'lara varan oranlarla ilk sırayı aldıkları bilinmektedir (16,18,26). Bakteriyel olmayan ishal salgınlarının en sık nedeni olarak Norovirus gösterilse de RV tüm dünyada özellikle beş yaş altındaki ishallerde ve buna bağlı hastane yatışlarında en sık görülen etiyolojik ajandır (41,161,162,163,164). Çalışmamızda gastroenteritlerde viral antijen bakılan 152 vakanın 128'inde (% 84,2) viral enfeksiyon saptandı. Bunların 120'si (% 18,6) RV enfeksiyonuydu. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Karadağ ve ark. tarafından 2005'te çocuk yaş grubunda RV'a bağlı ishallerin sıklığı % 36,8, Kurugöl ve ark. tarafından 2007'de % 39,8, Nazik ve ark. tarafından 2006'da yapılan çalışmada ise % 20,6 olarak bildirilmektedir (44,51). Tüzüner ve

ark.'nın yaptığı bir çalışmada AGE'li çocuklarda % 17,1 oranında viral etken (% 14,8 RV, % 2,3 AV) saptamıştır. Çalışmamızda AV enfeksiyon sıklığı % 1,2 (8 olgu) oranında bulunmuştur. AV sıklığı için yapılan çalışmalarda ise % 2,3 ile % 8 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (165,166). Çalışmamız geriye dönük kısıtlı veriler ile gerçekleştirildiğinden ve çalışmanın yapıldığı tarihlerde diğer etkenlere yönelik tetkikler gerçekleştirilemediğinden viral etkenlere bağlı ishallerin gerçek sıklığını göstermede sınırlılığa sahiptir. Çalışmamızda tüm ishallerden viral antijen testi istenmemiş olmasına karşın RV sıklığı literatür bilgileri ile uyumluydu, ancak AV sıklığı daha düşük bulundu. Bu durumun AV tetkiki istenen hasta sayısının az olması ile ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Gelişmiş ülkelerde güvenilir su kaynakları ve yüksek hijyen standartlarına karşın RV'a bağlı ishallerde azalma olmamıştır. Bu nedenle ağır hastalık yüküne sahip RV'tan korunmak için aşı çalışmaları yapılmış ve oral monovalan ve pentavalan aşular geliştirilerek 2006 yılından itibaren kullanıma girmiştir. RV aşılarını aşı programına alan ülkelerde yapılan çalışmalar aşı sonrası RV ishal sıklığının azaldığını göstermektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda aşılama öncesi 2006'da RV enfeksiyonu 55000-75000 civarında hastane yatışına sebep olurken, aşılama sonrası yatışların 2007'de % 17, 2008'de % 45 oranında azaldığı bildirilmektedir (60,104). Güney Afrika'da RV aşısı öncesi ve sonrası verilere göre AGE vakalarında aşılama öncesi 2009 yılında % 46 RV, aşılama sonrası 2010 yılında % 33 RV, 2011 yılında % 29 RV pozitif enfeksiyon sıklığı bulunmuştur (61). Rotavirus aşuları 2008 tarihinden itibaren ülkemizde isteğe bağlı olarak yapılmaya başlanmıştır. Halen ülkemizde her iki aşı da mevcut olmakla birlikte henüz aşılama programına dahil edilmemiştir. Ülkemizde RV aşısı ile aşılanan çocukların hedef toplumun küçük bir kısmını oluşturması nedeni ile ülke genelini kapsayacak aşılama sonrasına ait yeterli veriler bulunmamaktadır. Bununla birlikte RV aşuları uygulamaya girdikten sonra (2008) RV enfeksiyon sıklığında azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocuk yaş grubunda RV enfeksiyon

sıklığı için % 14,8 ile % 24,5 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Özdemir ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada AGE vakalarında RV oranı % 17,3 oranında, Tüzüner ve ark.'nın çalışmasında ise % 14,8 oranında RV enfeksiyon sıklığı saptanmıştır (164,165,166,167).

Ülkemizde RV aşısı rutin aşılama programında bulunmadığından halen anne sütüyle beslenme ishal gelişimini önlemede en önemli korunma yöntemidir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde ishaller genelde ağır seyretmez ve dehidratasyon gelişme riski çok daha azdır. Anne sütü ile beslenmenin çocuğun immunolojik yanıtını arttıran ve bağırsağı koruyan, uygun barsak florasının devamını sağlayan faktörler içermek gibi önemli özellikleri vardır (155,168). Adal ve ark. bir çalışmada RV pozitifliğini 6-12 ay arasındaki çocuklarda daha yüksek oranda bulmuş ve bu durumu ilk 6 ay anne sütünün viral enfeksiyonlardan koruyucu etkisine bağlamıştır (168).

Çalışmamızda anne sütü alan bebeklerin oranı tüm ishal olguları içerisinde % 37,9, RV pozitif saptanan olgular içerisinde ise % 29,1 bulundu. Rotavirus pozitif vakalar ve diğerleri arasında anne sütü ile beslenme açısından fark bulunmadı. Yatarak tedavi edilen vakaların % 80'i anne sütü ile beslenmemekteydi. Çalışmamızda anne sütüyle beslenmenin hastane yatışlarını önlemede önemli bir etken olduğu görüldü. Bazı acil servis dosyalarındaki bilgilerin ayrıntılı olarak doldurulmamış olması sonuçlarımızın doğruluğunu etkilemiş olabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada hastanemiz acil polikliniğine ishal şikayeti ile başvuran çocuk yaş grubundaki 645 hastanın dosyasına ulaşıldı ve bu hastalara ait veriler geriye dönük olarak değerlendirildi.

- Tüm ishal vakaları incelendiğinde en çok hasta ilkbahar mevsiminde başvurmuştu ve Mart ayı en sık (% 11,8) başvurunun olduğu aydı.

- İshal şikayetine en sık bulantı-kusma şikayeti eşlik etmekteydi. Olguların ortalama ishal süresi $2\pm 1,6$ gün idi ve % 30,4'ünde değişik derecelerde dehidratasyon bulgusu mevcuttu.

- Tüm olguların 461'i (% 71,4) ayaktan tedavi edilirken, 139 (% 21,5) vaka gözlem altına alınmış, 45'i (% 6,9) yatarak tedavi edilmişti.

- Dışkıda lökosit pozitifliği saptanan olguların en fazla Ağustos ayı olmak üzere Mayıs-Eylül arasındaki yaz aylarında daha fazla görüldüğü saptandı.

- İshal yakınmasıyla başvuran 645 vakanın 152'sine (% 23,5) dışkıda RV ve AV antijeni bakıldı. Bu olguların 120'sinde (% 18,6) RV pozitif, 8'inde (% 1,2) AV pozitif olarak saptandı. Hiçbir olgunun RV aşısının olmadığı görüldü.

- RV enfeksiyon saptanan vakaların ortalama yaşı $25,6\pm 5$ aydı ve olgulardan 91'i (% 74,6) 24 ay ve altındaydı.

- Rotavirus antijeni pozitif bulunan olguların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde olguların kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha yoğunlaştığı saptandı.

- Yalnızca anne sütü veya anne sütü+karışık beslenme olan vakaların, inek sütü ve/veya karışık beslenen ve anne sütü almayanlara oranla yatırılarak tedavi edilme oranı anlamlı derecede düşük bulundu ($p= 0,04$).

Sonuç olarak, çalışmamızda ishal nedeni ile başvuran hastaların yaş, cinsiyet, ishal süresi ve eşlik eden şikayetleri literatürdeki diğer çalışmalara benzerdi. Her ne kadar Rotavirus ve Adenovirus antijeni tüm hastalardan istenmemiş olsa da elde edilen sonuçlar ülkemiz verileri ile uyumlu bulundu. Hastaların büyük bir kısmının izlem ve önerilerle takip edilmiş olması çoğunlukla destek tedavileri ile yönetilebilen akut gastroenterit tedavisinin acil poliklinik şartlarında uygun şekilde sürdürüldüğünü göstermektedir. Çalışmamızda anne sütü alan bebeklerin ishal şiddetinin daha düşük bulunmuş olması gastroenteritlerden koruyucu özelliğini göstermesi nedeni ile anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte ülkemizde RV aşılması öncesi (2008) ve sonrası RV ishalleri kıyaslandığında aşılama öncesi RV pozitifliği oranının daha yüksek olduğu sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/gho/child-health/mortality/caus>. Causes of child mortality. *WHO* **2016**.
2. <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease>. Diarrhoea as a cause of death. UNICEF **2018**.
3. **Koç İ, Yüksel İ, Eryurt MA**. Bebek ve çocuk ölümlülüğü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları Raporu (TNSA) **2008**; 131-140. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2008>
4. **T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı**. National burden of disease and cost effectiveness project. Burden of Disease Final Report, Ankara **2004**:4-9. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/166>.
5. **Elliott EJ**. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* **2007**; 334:35-40.
6. **Saner G, Sökücü S, Durmaz Ö**. Mide ve Barsak Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri Cilt 1, 4. Baskı*. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul **2010**; 939-945.
7. **George CM, Perin J, Karen J. de Calani N, Norman WR, Perry H, Thomas P. Davis Jr, Lindquist ED**. Risk factors for diarrhea in children under five years of age residing in peri-urban communities in Cochabamba, Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* **2014**; 91(6):1190-1196.
8. **Çakmur H**. Çocuklukta enfeksiyöz diyare ve dehidratasyon. *Kafkas J Med Sci* **2013**; 3(2):96-102.
9. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. Diarrhoeal disease, key facts. WHO **2017**.
10. **Eroğlu C**. Akut ishalleri hastaya yaklaşım. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:61. Şubat **2008**:171-178.

11. **Black RE.** Persistent diarrhea in children of developing countries. *Pediatr Infect Dis J* **1993**;12:731-61.
12. **Lima AM, Fang G, Schorling JB et al.** Persistent diarrhea in northeast Brazil: etiologies and interactions with malnutrition. *ACTA Ped suppl* **1992**; 381:39-44.
13. **Dairo MD, Ibrahim TF, Salawu AT.** Prevalence and determinants of diarrhoea among infants in selected primary health centres in Kaduna north local government area, Nigeria. *Pan African Medical Journal* **2017**; 28:109.
14. **GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators.** Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* **2017**; 17(9):909-948.
15. **Breurec S, Vanel N, Bata P, Chartier L, Farra A, Favennec L, Franck T, Giles Vernick T, Gody JC, Nguyen LBL, Onambélé M, Rafai C, Razakandrainibe R, Vray M et al.** Etiology and epidemiology of diarrhea in hospitalized children from Low Income Country: A matched case-control study in Central African Republic. *PLoS Negl Trop Dis* **2016**; 10(1): e0004283.
16. **Koçak M, Çalışkan E, Köksal AO.** Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Servisi'nde akut gastroenterit tanısıyla izlenen çocuklarda Rotavirus sıklığının araştırılması *ANKEM Derg* **2014**; 28(4):134-137.
17. **Altay A, Bozdayi G, Meral M, Bilge YD, Dalgıç B, Özkan S, Ahmed K.** Akut gastroenterit nedeniyle Ankara'da iki farklı hastaneye başvuran 0-5 yaş arası çocuklarda Norovirus enfeksiyon sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* **2013**; 47(1):98-108.
18. **Dennehy PH.** Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention and treatment. *Infect Dis Clin North Am* **2005**; 19(3):585-602.

19. **Navaneethan U, Giannella RA.** Definition, epidemiology, pathophysiology, clinical classification, and differential diagnosis of diarrhea. In: Diarrhea. *Diagnostic and Therapeutic Advances.* eds: Guandalini S, Vaziri H. Press H, c/o Springer Science+Business Media, LLC, 233 Spring Street, New York, NY 10013, USA **2010**;1-31.
20. **Woods TA.** In: Diarrhea. Clinical methods, the history, physical, and laboratory examinations edition 3. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Emory University School of Medicine,* Atlanta, Georgia, Boston: Butterworths **1990**.
21. **Whyte LA, Jenkins HR.** Pathophysiology of diarrhoea. *Paediatrics and Child Health* **2012**; 22(10):443-444.
22. **Field M.** Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* **2003**; 111(7):931-943.
23. **Somer A, Yalçın I.** Gastrointestinal sistem enfeksiyonları. In: Somer A, Salman N, Yalçın I, eds. *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, İstanbul Tıp Kitabevleri* **2018**:187-208.
24. **Sökücü S, Saner G, Durmaz Ö.** Akut İshaller. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* **2010**; 4(1):939-945.
25. **Ulusal Mikrobiyoloji Standartları 01.01.2015.** Sürüm: 1.1/SY-01. Akut gastroenterit. Akut sulu/kanlı ishalde Sendromik Yaklaşım **2015**; 3-12.
26. **Burkhart DM,** Mangement of acute gastroenteritis in children. *Journal of the American Family Physician* **1999**; 60:2555-2563.
27. **Altındış M, Beştepe G, Çeri A, Yavru S, Kalaycı R.** Akut ishal yakınmalı çocuklarda Rotavirus ve enterik Adenovirus sıklığı. *SDÜ Tıp Fak Derg* **1999**; 15(2):17-20.
28. **Sidoti F, Ritta M, Costa C, Cavallo R.** Diagnosis of viral gastroenteritis: limits and potential of currently available procedures. *J Infect Dev Ctries* **2015**; 9(6):551-561.

29. **Çokuğraş H.** Çocuklarda akut ishallerin etyopatogenezi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Yaz ishalleri - Besin Zehirlenmeleri Sempozyumu 8-9 Haziran İstanbul **1998**:9-22.

30. **Kindler E, Trojnar E, Heckel G, Otto PH, Johne R.** Analysis of Rotavirus species diversity and evolution including the newly determined full-length genome sequences of Rotavirus F and G. *Infection Genetics and Evolution* **2013**;14:58-67.

31. **Fodha I, Chovikha A, Peenze I, Beer MD, Devar J, Geyer A, Messeadi F, Trabelsi A, Bounjaafar N, Tylor MB, Steele D.** Identification of viral agents causing diarrhea among children in the Eastern Center of Tunisia. *Journal of Medical Virology* **2006**; 78:1198-1203.

33. **Moyo SJ, Gro N, Kirsti V, Matee MI, Kitundu J, Maselle SY, Jangeland N, Myrmel H.** Prevalence of enteropathogenic virus and molecular characterization of group A Rotavirus among children with diarrhea in Dar es Salaam Tanzania. *BMJ Public Health* **2007**; 7(353):1-6,

33. **Ferson MJ, Henry R.** Paediatric Rotavirus gastroenteritis: where to now in prevention and treatment. *MJA (Med Journal Australia)* **1998**; 169(5):241-242.

34. **Alam MM, Khurshid A, Shaukat S, Suleman RM, Sharif S, Angez M, Malik SA, Ahmed TM, Aamir UB, Naeem M, Zaidi SSZ.** Epidemiology and genetic diversity of Rotavirus strain in children with acute gastroenteritis in Lahore/Pakistan. *Plos One* **2013**; 25:6.

35. **Gherghina I, Mate D, Cinteza E, Crau M, Cochino A, Couacescu M, Damian D, Cana D.** Rotaviral gastroenteritis in infants and small children. *Journal of Clinical Medicine* **2009**; 4(4) :320-325.

36. **Colombia C, Saporito L, Giammanco GM, Grazia SD, Ramiez S, Arista S, Titone L.** Norovirus and gastroenteritis in hospitalized children in Italy. *Emerging Infectious Disease* **2007**; 13(9):1389-1391.
37. **de Wit MAS, Koopmans MPG, van Duynhoven YTHP.** Risk factors for Norovirus, Sapporo-like virus and group A Rotavirus gastroenteritis. *Emerging Infectious Disease* **2003**; 9(12):1563 -1569.
38. **Otağ F, Tiregel Ş, Özgür D, Delialioğlu N, G. Aslan G, Emekdaş G.** Akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirus ve Enterik Adenovirus antijenlerinin hızlı immunokromatografik yöntemle araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* **2012**; 5(3):18-23.
39. **Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B, Bostanci I, Sari S, Oner N, Seyyal B, Yildiz R, Osamu N, Ahmed NK.** Diversity of Human Rotavirus G9 among children in Turkey. *Journal of Medical Virology* **2008**; 80(4):733-740.
40. **Yalçın I, Salman N, Somer A.** Rotavirus enfeksiyonları. İn: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul* **2010**; 4(1):654-655.
41. **Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E.** Nosocomial Rotavirus infection in European Countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired Rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* **2006**; 25(1):12-21
42. **Strohl WA, Rouse H, Fisher BD.** Viruslar. *Lippincot Illustrated Reviews* **2006**; 307-316,
43. **Khagayi S, Burton DC, Onkoba R, Ochieng B, Ismail A, Mutonga D, Muthoni J, Feikin DR, Breiman RF, Mwenda JM, Odhiambo F, Laserson KF.**

High burden of Rotavirus gastroenteritis in young children in rural western Kenya, 2010-2011
Pediatr Infect Dis J. **2014**; 33(1):34-40.

44. **Karadağ A, Açıkgöz ZC, Avcı Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S, Uras N.** Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinic features of Rotavirus-positive versus Rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* **2005**; 37(4):269-75.

45. **Kurugöl Z, Devrim İ.** Gastrointestinal Infections. *J Pediatr* **2014**; 8:71-81.

46. **Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugöl Z, Yıldırım I, Celik U, Keser M, Koturoglu G, Tezer H, Bülbül EK, Karaböcüoğlu M, Halıcıoğlu O, Anis S, Pawinski R.** Multicenter prospective study on the burden of Rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* **2009**; 200(1):234-8.

47. **Ramig RF.** Patogenesis of intestinal and sistemic Rotavirus infectiosus. *Journal Virology* **2004**; 10213-10220.

48. **Kazi AM, Warraich GJ, Qureshi S, Qureshi H, Khan MM, Zaidi AK.** Sentinel Hospital-based surveillance for assesment of burden of Rotavirus gastroenteritis in children in Pakistan. *Plos One* **2014**;8.

49. **Kurugöl Z, Dinleyici EÇ.** İshal aşıları. İn: Dinleyici EÇ, Kara A, eds. *Çocukluk Çağında İshal* **2013**:277-290.

50. **Fischer TK, Bresee JS, Glass RI.** Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* **2004**; 22(1):49-54.

51. **Nazik H, İlktaç M, Öngen B.** Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde Rotavirus sıklığının araştırılması. *ANKEM Dergisi* **2006**; 20(4):233-235.

52. **Keser M, Salman N.** Akut ishal tanısı ile hastaneye yatırılan beş yaşından küçük çocuklarda Rotavirus sıklığı ve klinik özellikleri. Uzmanlık Tezi, İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul **2009**.
53. **Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM.** Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *The New England Journal of Medicine* **1996**; 335(3):1022-1028.
54. **Coffin SE, Elser J, Marchant C, Sawyer M, Pollara B, Fayorsey R, Nelson L, Lawley D, Goveia M, Stek J, Hille D, EMBA, DiNubile MJ.** Impact of acute Rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **2006**; 25(7):584-589.
55. **Van Damme P, Giaguente C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M.** Multicenter prospective study of the burden of Rotavirus acute gastroenteritis in Europe. *The Journal of Infectious Diseases* **2007**; 195:14-16.
56. **Li T, Hong S, Peng X, Cheng M, Jiang L.** Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: an electroclinical study of 34 patients. *Seizure* **2013**; 23(1):16-19.
57. **World Health Organization.** Manual of Rotavirus detection and characterization methods, WHO **2009**; 47.
58. **Norma S, Yasutaka H.** Global distribution of Rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective Rotavirus vaccine. *Reviews in Medical Virology* **2005**; 15(1):29-56.
59. **Kapikian AZ, Simonson L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Sharock RM, Lamontagne JR, Murphy BR.** A hexavalent human-bovin Rotavirus reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with potential to eliminate the risk of intussusception. *The Journal of Infectious Diseases* **2005**; 192:22-29.

60. **Weinberg AG, Szilagyi PG.** Rotavirus vaccine greatly reduces hospitalizations for acute gastroenteritis in children. Study finds. *Infectious Diseases Society of America* **2010**;1-3.
61. **Msimang VM, Page N, Groome MJ, Moyes J, Cortese MM, Seheri M, Kahn K, Chagan M, Madhi SA, Cohen C.** Impact of Rotavirus vaccine on childhood diarrheal hospitalization after introduction into the South African public immunization program. *Pediatr Infect Dis J.* **2013**; 32(12):1359-1364.
62. **Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD.** Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of Rotavirus vaccine. Analysis of hospital discharge data from 18 US States. *The Journal of Infectious Disease* **2010**; 201(11):1617-1624.
63. **Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, BlackHenry SB, Shinefield R, Christie CDC, et al.** Safety and efficacy of a pentavalent human–bovine (WC3) reassortant Rotavirus vaccine. *The New England Journal of Medicine* **2006**; 354(1):23-33.
64. **Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, Del Alamo M, Sanchez-Fauquier A.** Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol*; **2003**; 52:435-440.
65. **Bass DM.** Rotavirus, Caliciviruses and Astroviruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Santon BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 1th ed, WB Saunders Co: Philadelphia; **2007**:1399-1402.
66. **Bhumbra N, Wroblewski ME.** Adenovirus. *American Academy of Pediatrics* **2010**;31(4)
67. **Brown M.** Laboratory identification of Adenovirus associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. *Journal of Clinical Microbiology* **1990**:1525 -1529.

68. **Özkan A, Aksaray N.** Çocukluk çağı akut gastroenterit olgularında etyolojik ajanların belirlenmesi. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana (2005).
69. **Biçer S, Şahin GT, Koncay B, Gemici H, Engerek N, Ulucaklı Ö, Özlü N, Şiraneci R.** Çocuklarda Adenovirus gastroenterit olgularının sıklığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* **2009**; 5(1).
70. **Ceyhan M, Kanra G.** Viral gastroenteritler. İn; Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N, eds. *Katkı Pediatri Dergisi* **1994**; 15(1-2):249-59.
71. **Thongprachum A, Chan-it W, Khamrin P, Saparpakorn P, Okitsu S, Takanashi S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H.** Molecular epidemiology of Norovirus associated with gastroenteritis and emergence of Norovirus GII.4 variant 2012 in Japanese pediatric patients. *Infect Genet Evol* **2014**; 23:65-73.
72. **Gallimore CI, Barreiros MAB, Brown DWG, Nascimento P J, Leite JPG.** Norovirus associated with acute gastroenteritis in a children's day care facility in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2004**; 37(3):321-326.
73. **Kocher J, Bui T, Giri-Rachman E, When K, Li G, Yang X, Liu F, Tan M, Zhong W, Jiang X, Yuan L.** Intranasal P particle vaccine provided partial cross-variant protection against human GII.4 Norovirus diarrhea in gnotobiotic pigs. *J Virol* **2014**; 88(17):9728-9743.
74. **Altay A, Bozdayı G, Meral M, Bilge YD, Dalgıç B, Özkan S, Ahmed K.** Akut gastroenterit nedeniyle Ankara'da iki farklı hastaneye başvuran 0-5 yaş arası çocuklarda Norovirus enfeksiyonu sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bülteni* **2013**; 47(1): 98-108.
75. **Liu MQ, Yang BF, Peng JS, Zhou DJ, Tang L, Wang B, Liu Y, Sun SH, Ho WZ.** Molecular epidemiology of Astrovirus infections in infants in Wuhan, China. *Journal of Clinical Microbiology* **2007**; 45(4):1308-1309.

76. **Afrad MH, Karmakar PC, Das SK, Matthijnssens J, Ahmed F, Nahar S, Faruque AS, Rahman MZ, Rahman M, Azim T.** Epidemiology and genetic diversity of human Astrovirus infection among hospitalized patients with acute diarrhea in Bangladesh from 2010 to 2012. *J Clin Virol.* **2013**; 58(4):612-618.
77. **Dalton RM, Roman ER, Negredo AA, Wilhelmi ID, Glass RI, Fauquier AS.** Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatric Infectious Disease J* **2002**; 21(11):1038-1041.
78. **Risku M, Lappalainen S, Rasanen S, Vesikari T.** Detection of human Coronaviruses in children with acute gastroenteritis. *J Clin Virol.* **2010**;48(1):27-30.
79. **Çelikel E, Tezer H.** Akut ishallerde epidemiyoloji. In: Dinleyici EÇ, Kara A, eds. *Çocukluk Çağında İshal* **2013** :1-16.
80. **Patil PR, Chitambar SD, Gopalkrishna V.** Molecular surveillance of non-polio enterovirus infections in patients with acute gastroenteritis in Western India :2004-2009. *Journal of Med Virol* **2014**; 10:1002-1004.
81. **<http://www.microbiologybook.org/Turkish-virology/virol-turk.htm> Narayan N, Albrecht H.** Gastroenterit yapan viral ajanlar. *Mirobiology and İmmunology* bölüm 17, **2016**.
82. **Jamieson FB, Wang EE, Bain C, Good J, Duckmanton L, Petric M.** Human Torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis* **1998**; 178(5):1263-9.
83. **Kocabaş BA, Karbuz A, Çiftçi E.** Akut bakteriyel ishaller. In: Kara A, Dinleyici EÇ, eds. *Çocukluk çağında akut ishal*. İstanbul, Türkiye: Akademi yayınevi, **2013**:26-35.
84. **Jones S.** A clinical pathway for pediatric gastroenteritis. *Gastroenterology Nursing* 2002; 21:7-20

85. **Balkan ÇE, Karameşe M, Çelebi D, Aydoğdu S, Çalık Z, Yılmaz Y.** 0–5 yaş rası Türk çocuklarda akut gastroenterit etkenleri. *Kafkas J Med Sci* **2016**; 6(2):94–97.
86. **Dennehy PH:** Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention and treatment. *Infect Dis Clin North Am* **2005**;19(3):585-602.
87. **Cobeljik M, Dimic B, Opacic D, Lepsanovic Z, Stojanovic V, Lazik S.** The prevalence of shiga-toxin producing *Escherichia coli* in domestic animals and food in Serbia. *Epidemiologic Infect* **2005**; 133:359-366.
88. **Strohl WA, Rouse H, Fisher BD.** Enterik gram negatif çomaklar. *Lippincot Illustrated Reviews* **2006**:175-190.
89. **Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S.** Akut gastroenterit ve tedavisi. *Klinik Pediatri* **2004**; 3(1):12-18.
90. **Öztürk R .** Akut İnfeksiyöz İshaller. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar: **2002**; 31:195-224.
91. **Wenneras C, Erling V.** Prevalence of enterotoxigenic *Escherichia coli*-associated diarrhoea and carrier state in the developing world. *J Health Popul Nutr* **2004**; 22:370-82.
92. **Şahin BÖ.** Hemolitik Üremik Sendrom. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* **2013**; 6(1):93-99.
93. **Mohammedi P, Abiri R, Rezaei M, Salmanzadeh-Ahrabi S.** Isolation of shiga toxin-producing *Escherichia coli* from raw milk in Kermanshah, Iran. *Iran J Microbiol* **2013**; 5(3) : 233-238.

94. **Cao Y, Han YY, Liu FF, Liao QH, Li J, Diao BW, Fan FX, Kan B, Yan MY** . Epidemiological characteristics and molecular typing of typhoid and paratyphoid in China, 2009-2013. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* **2018**; 10;39(3):337-341.
95. **Töreci K, Gedikoğlu S, Erdem B, Erol İ, Sümerkan B, Öngen B, Akan M, Tekeli FA, Perçin D, Özakın C, Aydemir Ş, Dolapçı İ, Otkun MT, Gülmez D**. Salmonella. In: Erdem B, ed. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.59*, **2013**.
96. **Bhutta ZA**. Salmonella. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* **2007**; 18:1182-1190.
97. **Ghenghesh KS, Franka E, Tawil K, Wasfy MO, Ahmed SF, Rubino S, Klena JD**. Enteric fever in Mediterranean north Africa. *J Infect Dev Ctries*. **2009**; 3(10):753-61.
98. **Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S**. Typhoid and Paratyphoid fever. *Lancet* **2005**; 366 (9487):749-762.
99. **Durmaz S, Doğan SA, Kandemir İ, Menkü A, Aygen B, Perçin D**. Erişkin hastada nadir spondilodiskit etkeni Salmonella enteritidis. *Dicle Medical Journal* **2012**; 39(1):139-141.
100. **Mahmut A, Almaz V, Oymak Y**. 30 tifo olgusunun klinik, laboratuvar bulguları ve tedavileri yönünden değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi İstanbul* **2012**; 25(1): 28-30.
101. **Bilici A, Çabalak M, Denk A, Demirdağ K**. Kan kültürlerinde Salmonella typhi üremesi olan tifo olgularının irdelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* **2014**; 19(1):22-24.
102. **Bula-Rudas FJ, Rathore MH, Maraqa NF**. Salmonella infections in childhood. *Adv Pediatr*. **2015**; 62(1):29-58.

103. **Rokosz N, Rastawicki W, Wolkowicz T.** Microbiological diagnosis of infections caused by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in humans. *Postepy Hig Med Dosw* **2014**; 22(68):48-56.
104. **Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD.** Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US Children after introduction of Rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US States. *The Journal of Infectious Diseases* **2010**; 201(11):1617–1624.
105. **Deogratias AP, Musshi MF, Paterno L, Tappe D, Seni J, Kabymera R, Kidenya BR, Mshana SE.** Prevalence and determinants of *Campylobacter* infection among under five children with acute watery diarrhea in Mwanza, North Tanzania. *Arch Public Health* **2014**; 72(1):17.
106. **Kayman T, Abay S, Hizlısoy H.** Identification of *Campylobacter* spp isolates with phenotypic methods and multiplex polymerase chain reaction and their antibiotic susceptibilities. *Mikrobiyol Bul* **2013**; 47(2):230-239.
107. **Monge S, Teunis P, Friesema I, Franz E, Ang W, van Pelt W, Mughini-Gras L.** Immune response-eliciting exposure to *Campylobacter* vastly exceeds the incidence of clinically overt *Campylobacteriosis* but is associated with similar risk factors: A nationwide serosurvey in the Netherlands. *J.Infect* **2018**. pii: S0163-4453(18)30123-3.
108. **Heresi GP, Baqar S, Murphy JR.** *Campylobacter*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* **2007**; 18:1199-1202.
109. **Bayhan et al.** A case of sepsis caused by ceftriaxon resistant *Shigella Flexneri*. *J Pediatr Inf* **2013**;7:114-7.

110. **Abdu A, Aboderin AO, Elusiyan JB, Kolawole DO, Lamikanra A.** Serogroup distribution of Shigella in Ile-Ife, southwest Nigeria. *Trop Gastroenterol* **2013**; 34(3):164-169.
111. **Deen JL.** Cholera. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Santon BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18 th ed, WB Saunders Co: Philadelphia **2007**:1196-1199.
112. **Charles M, Delva GG, Boutin J, Severe K, Peck M, Mabou MM, Wright PF, Pape JW.** Importance of Cholera and other etiologies of acute diarrhea in post-earthquake Port-au-Prince, Haiti. *Am J Trop Med Hyg* **2014**; 90(3):511-517.
113. **Öngen B, Sıdal M, Ayaz C.** Türkiye’de ishal etkenleri. *ANKEM Dergisi* **2006**; 20:122-134.
114. **Kim JH, Lee J, Hong S, Lee S, Na HY, Jeong YI, Choi EJ, Kim J, Kawk HS.** Cholera outbreak due to raw seafood consumption in South Korea, 2016. *Am J Trop Med Hyg* **2018**; 99(1):168-170.
115. **Deen J, von Seidlein L.** The case for ring vaccinations with special consideration of oral Cholera vaccines. *Hum Vaccin Immunother* **2018**; 9:1-6.
116. **Spadao F, Gerhardt J, Guimaraes T, Dulley F, Almeida Junior JN, Batista MV, Shikanai-Yasuda MA, Levins AS, Costa SF.** Incidence of diarrhea by Clostridium difficile in hematologic patients and hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors for severe forms and death. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **2014**; 56(4):325-331.
117. **Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, Persing DH.** Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection can molecular amplification methods move us out of uncertainty ?. *J Mol Diagn* **2011**; 13(6):573-82.

118. **Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H.** Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *JPGN* **2014**; 59:132-152.
119. **Stringer MF.** Clostridium perfringens type a food poisoning, ed. Borriello PS. *Clostridia in Gastrointestinal Disease* **2018**; 6:22.
120. **Uzel N, Çıtak A .** Besin zehirlenmesi. İn: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri*. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul **2010**; 2(4):1933-1936.
121. **Kadariya J, Smith TC, Thapaliya D.** Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An ongoing challenge in public health. *Biomed Res Int.* **2014**:1-9.
122. **Thomas D, Chou S, Dauwalder O, Lina G.** Diversity in Staphylococcus aureus enterotoxins. *Chem Immunol Allergy* **2007**; 93:24-41.
123. **Usluca S, Özkan AT.** Çocukluk çağında ishal etkeni olan paraziter enfeksiyonlar. İn: Dinleyici EÇ, Kara A, eds. *Çocukluk Çağında İshal* **2013**:36-128.
124. **Haque R, Faruqe ASG, Pauline-Hahn, Lyerly DM, Petri WA.** Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar infection in children in Bangladesh. *The Journal of Infectious Diseases* **1997**; 175:734-736.
125. **Demirören K, Demirören S, Ekingen MC.** Elazığ yöresinde çocuklarda akut enfeksiyöz kış ishalleri. *Bakırköy Tıp Dergisi* **2009**; 5(4):149-152.
126. **Üstün Ş, Oruç N, İlter T.** Giardia intestinalis ve gaitada total yağ tayini. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* **2012**; 11(1):7-10.
127. **Karadam SY, Ertuğ S, Ertabaklar H.** Dışkıda Giardia intestinalis tanısında üç yöntemin (Mikroskopik İnceleme, Direkt Fluoresan Antikor Testi, İmmunokromatografik yöntem) karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg* **2016**; 40:22-5.

128. **Usluca S, Aksoy Ü.** Su kaynaklı bir parazit: Cryptosporidium. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* **2006**;20(1):65-74.
129. **Machado ECL, Stamford TLM , Alves LC, Melo RG, Shinohara NKS.** Effectiveness of Cryptosporidium spp. oocysts detection and enumeration methods in water and milk samples. *Arq Bras Med. Vet Zootec* **2006**; 58(3):432-439.
130. **Aji DY.** Besin zehirlenmeleri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Yaz İshalleri - Besin Zehirlenmeleri Sempozyumu, İstanbul **1998**:153-162.
131. **Kirk MD, Angulo FJ, Havelaar AH, Black RE.** Diarrhoeal disease in children due to contaminated food. *Bull World Health Organ* **2017**; 95:233–234.
132. **Kadariya J, Smith TC, Thapaliya D.** Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An ongoing challenge in public health. *Biomed Res Int.* **2014**:1-9.
133. http://www.who.int/foodsafety/areas_work/foodborne-diseases/ferg/en/. Burden of foodborn disease. Food safety, *WHO* **2015**.
134. **Henao OL, Scallan E, Mahon B, Hoekstra RM.** Methods for monitoring trends in the incidence of foodborne diseases: Foodborne diseases active surveillance network 1996-2008. *Foodborne Pathog Dis* **2010**; 7(11):1421-6.
135. **De Buyser ML, Dufour B, Maire M, Lafarge V.** Implication of milk and milk products in food-borne diseases in France and in different industrialised countries. *International Journal of Food Microbiology* **2001**; 67(1–2) :1-17.
136. **Gülen A, Hacimustafaoglu M.** *Ankem dergisi* **2013**; 27(13):147-157.
137. **Ganguly E, Sharma PK, Bunker CH.** Prevalence and risk factors of diarrhea morbidity among under-five children in India: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Child Health (Bhopal)* **2015**; 2(4):152-160.

138. **Sur D, Manna B, Deb AK, Deen JL, Danovaro-Holliday MC, von Seidlein L, Clemens JD, Bhattacharya SK.** Factors associated with reported diarrhoea episodes and treatment-seeking in an urban slum of Kolkata, India. *J Health Popul Nutr* **2004**; 22(2):130-8.
139. **Aydın A, Arslan N, Bim G, Koçak N, Sağiltıcı CG, Gündoğdu Ç, Ünal N, Özkan H.** Akut gastroenteritli olguların başvuru sırasındaki bulgularının ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* **2006**; 20(1)1-5.
140. **Öztürk R.** Akut Diyare. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri. Gastrointestinal sistem hastalıkları sempozyumu, İstanbul **2001**:27-56.
141. **Öztürk R.** Antibiyotikle ilişkili ishal: Tanı ve tedavi. *Ankem Derg* **2004**; 8 (Ek 2):82-86.
142. **Nakip ÖS.** Gastroenterit. In: Yurdakök. *Pediatrici*. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara **2017**; 2:2513-2518143.
143. **Farthing M, Salam M, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Ramakrishna BS, Goh K, Thomson A, Khan AG, J. Krabshuis J, LeMair A.** Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* **2013**;47(1):12-20.
144. **Çakmur H.** Oral rehidratasyon solüsyonlarının kullanımında yenilikler, kompozisyon ve etkinlik. *Türk Aile Hek Derg* **2000**;4:27-33.
145. **King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C;** Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* **2003**;52(RR-16):1-16.
146. **Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W.** Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. **2006**;(3):CD004390.
147. **Kutlu T.** İshalli Cocuğun beslenmesi ve oral rehidratasyon tedavisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Pediatrik Aciller Sempozyumu İstanbul, 14-15 Haziran **2001**:155-164.

148. **Dutta P, Mitra U, Datta A, Niyogi SK, Dutta S, Manna B, Basak M, Mahapatra TS, Bhattacharya SK.** Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *J Trop Pediatr* **2000**;46(5):259-63.
149. **Leung AK, Robson WL.** Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs* **2007**; 9(3):175-84.
150. **Freedman SB, Powell EC, Nava-Ocampo AA, Finkelstein Y.** Ondansetron dosing in pediatric gastroenteritis: a prospective cohort, dose-response study. *Paediatr Drugs* **2010**; 12(6):405-10.
151. **Slavin J.** Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients* **2013**; 5(4): 1417-1435.
152. **Coşkun T.** Prebiyotikler ve ishalleri çocuklar. In: Kara A, Dinleyici EÇ, eds. *Çocukluk çağında akut ishal*. İstanbul, Türkiye: Akademi yayınevi **2013**:262-267.
153. **Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N;** World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* **2012**; 46(6):468-81.
154. **Dinleyici EÇ.** Akut enfeksiyöz ishal tedavisinde probiyotikler. In: Kara A, Dinleyici EÇ, eds. *Çocukluk çağında akut ishal*. İstanbul, Akademi yayınevi, **2013**:268-276.
155. **Sökücü S, Saner G, Durmaz Ö.** Akut İshaller. İn: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri*. Nobel Tıp Kitabevleri /İstanbul **2010**; 4(1):939-945.
156. **Kollaritsch H, Kundi M, Giaquinto C, Paulke-Korinek M.** Rotavirus vaccines: a story of success. *Clin Microbiol Infect* **2015**; 21(8):735-43.
157. **Yağcı RV.** Akut ishallerde beslenme. In: Kara A, Dinleyici EÇ, eds. *Çocukluk Çağında Akut İshal*. İstanbul, Türkiye: Akademi yayınevi, **2013**:163-173.

158. **Sandhu BK**. European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition (ESPGHAN) Working Group on Acute Diarrhoea. Rationale for early feeding in childhood gastroenteritis. *JPGN* **2001**; 33:13-16.
159. **Sazawal S, Bhan MK, Bhandari N**. Type of milk feeding during acute diarrhoea and the risk of persistent diarrhoea: a case control study. *Acta Paediatr Suppl* **1992**; 381:93-7.
160. **Göncü S**. Çocuklardaki akut gastroenteritte akut faz belirteçlerinin ayırıcı tanıdaki rolü. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya **2015**.
161. **Jia LP, Qian Y, Zhang Y, Deng L, Liu LY, Zhu RN, Zhao LQ, Huang H, Zheng CG, Dong HJ**. Prevalence and genetic diversity of Noroviruses in outpatient pediatric clinics in Beijing, China 2010-2012. *Infect Genet Evol* **2014**; 16(28):71-77.
162. **Cho HG, Lee SG, Kim JE, Yu KS, Lee DY, Park PH, Yoon MH, Jho EH, Kim J, Paik SY**. Molecular epidemiology of Norovirus GII.4 variant in children under 5 years with sporadic acute gastroenteritis in South Korea during 2006-2013. *J Clin Virol* **2014**; 14: 1386.
163. **Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR**. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hastalarda etkenler ve klinik bulgular: epidemiyolojik çalışma. *Turkish J Pediatr Dis* **2010**; 4(4): 211-218.
164. **Özdemir M, Demircili ME, Feyzioğlu B, Yavru S, Baysal B**. İshalli hastalarda akut viral gastroenterit etkenlerinin araştırılması. *Selçuk Tıp Derg* **2013**; 29(3):127-130.
165. **Tuzuner U, Gulcen BS, Ozdemir M, Feyzioğlu B**. Gastroenteritli çocukların dışkılarında Adenovirus ve Rotavirus sıklığı ve mevsimsel dağılımı. *Klimik Dergisi* **2016**; 29(3):121-4.
166. **Çaycı YT, Yılmaz G, Birinci A**. Akut gastroenterit vakalarında Rotavirus ve Adenovirus sıklığının araştırılması. *Pam Tıp Derg* **2017**;(1):61-65.

167. **Tekin M, Topaloğlu N, Yıldırım Ő, Binnetoğlu K, Kaymaz N, Aylanç A, Battal F, Vural A, BaŐer E.** Akut gastroenteritli ocuklarda Rotavirus sıklığı. *International Journal of Clinical Research* **2014**;2(1):18-20.

168. **Adal E, Bezen D, nal Z, nal H.** Süt ocukluğu dönemindeki akut gastroenteritlerde etiyolojik ve epidemiyolojik faktörler. *JOPP Derg* **2011**; 3(1):35-40.



8. ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı: Rafet KÜÇÜK

Doğum Tarihi/Yeri: 01.01.1971 / Trabzon

Medeni Durumu: Evli

Adres: Göztepe Mah Karanfil sok No 59 Bağcılar / İST

Telefon: 0532 573 99 16

E.posta: rafetkucuk61@hotmail.com

Mezun olduğu okul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Uzmanlık: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı (1996-2001).

Yabancı diller: İngilizce