

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT İSHAL ÖN TANISI İLE 2015-2016 YILLARI ARASINDA
ÇOCUK SERVİSİNDE YATIRILAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yusuf DOĞAN**

**DANIŞMANI
Doç. Dr. Kabil SHERMATOV**

ŞANLIURFA

2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT İSHAL ÖN TANISI İLE 2015-2016 YILLARI ARASINDA
ÇOCUK SERVİSİNDE YATIRILAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yusuf DOĞAN**

**DANIŞMANI
Doç. Dr. Kabil SHERMATOV**

**ŞANLIURFA
2017**

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütölmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Kabil SHERMATOV'a teőekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniėindeki uzmanlık eğitimim süresince yetiőmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok Őey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. C. Dost ZEYREK, Prof. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Mustafa ÇALIK, Doç. Dr. R. Emre. ÇEÇEN, Doç. Dr. Ali ATAŐ, Doç. Dr. Bülent KOCA, Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Yrd. Doç. Dr. Mahmut DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Solmaz, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Güzelecek ve Yrd. Doç. Dr. Özkan İLHAN' a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalıőmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaőtığım değerli Eş kıdemlilerim Dr. Ali ATEŞ, Dr. Serdar KARAKAŐ, Çocuk Kliniği diğer asistanlarına, hemőirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Hayatım boyunca verdikleri emek ve sevgi ile beni bu günlere getiren ve fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Yusuf DOğAN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Patogenez	4
2.2.1. İshal Mekanizmaları	4
2.3. Gastroenteritlerin Sınıflandırılması	6
2.3.1. Rotavirusler	6
2.3.2. Adenovirüsler	10
2.3.3. Norovirus	11
2.3.4. Astrovirus	13
2.4. Bakteriyel Gastroenteritler	14
2.4.1. Shigella	14
2.4.2. Salmonella	16
2.4.3. Escherichia Coli	19
2.4.4. Campylobacter	22
2.4.5. Yersinia Enterocolitica	24
2.4.6. Vibrio Cholera	25
2.5. Antibiyotikle İlişkili İshal	26
2.6. Paraziter Gastroenteritler	28
2.6.1 Giardia lamblia	28
2.6.2. Entamoeba Histolytica	30
2.6.3. Cryptosporidium	34
2.6.4. İshalde Laboratuvar Tanısı	34

2.6.5. Rutin Laboratuvar Tetkikleri	34
2.6.5.1. Gaitanın Makroskopik ve Mikroskopik İncelenmesi	35
2.7. İshalde Tedavi	36
2.8. İshalde Korunma	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları	41
3.2. Araştırmanın Tipi	41
3.3. Çalışma Yöntemi	41
3.4. Verilerin Analizi	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	64
KAYNAKLAR	66

Tablo-1: Çocukluk Çağında Görülen Enfeksiyöz Gastroenterit Ajanları	6
Tablo-2: Ülkemizde İshallerden İzole Edilen Bakteriyel Etkenler ve Sıklıkları	14
Tablo-3: Dehidratasyonun klinik sınıflaması (DSÖ)	37
Tablo-4: Kullanımda olan ORS içerikleri (mmol/l)	38
Tablo-5: Hastaların Başvuru Yıllarına Göre Yaşadıkları Coğrafya	45
Tablo-6: Gaita Mikroskopisi	47
Tablo-7: AGE Etkenleri ve Mevsimsel Dağılımı	50
Tablo-8: Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Sonuçları	53
Tablo-9: Hastanede Kalış Süresi ile Biyokimyasal/Hematolojik Parametrelerin İlişkisi	54
Tablo-10: Hastanede Kalış Süresi ile Kategorik Değişkenlerin İlişkisi	55

Şekil-1: Elektron Mikroskopisinde Rotavirusun Tipik Tekerlek Şeklindeki Görünümü	7
Şekil-2: Hastaneye Yatış Gerektiren Ağır İshallerden Sorumlu Patojenlerin Dağılımı	7



Grafik-1: Hastaların Cinsiyet Dağılımı	43
Grafik-2: Hastaların Kabul Edildiği Mevsimlerin Dağılımı	44
Grafik-3: Hastaların Hospitalize Edildiği Aylar	44
Grafik-4: Hastaların Başvuru Şikayetleri	45
Grafik-5: Hastalarda Dehidratasyon Sıklığı ve Şiddeti	46
Grafik-6: Hastaların Gaita Makroskopileri	46
Grafik-7: Hastaların Akut Gastroenterit Nedenleri	48
Grafik-8: Yaş gruplarına Göre AGE Etkenleri ve Sıklıkları	49
Grafik-9: AGE Etkenleri ve Görüldüğü Aylar	50
Grafik-10: Hastalara Uygulanan Tedaviler ve Sıklıkları	51
Grafik-11: Tedavi Gruplarının Hastanede Kalış Süreleri	52

KISALTMALAR

5 HT₃	: Serotonin reseptörü 3
AAP	: American Academy of Pediatrics
ACIP	: Aşı uygulamaları öneri komitesi
AGE	: Akut gastroenterit
CDC	: ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CFU	: Colony forming unit
CIE	: Karşılıklı immün elektroforez
DAEC	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAEC	: Entero agregatif e.coli
EHEC	: Entero hemorajik e.coli
EIEC	: Entero invazif e.coli
ELISA	: Enzime linked immuno absorbant assay
EPEC	: Entero patojenik e.coli
ESPGHAN	: Avrupa pediatrik gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme toplumu
ESPID	: Avrupa Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
ETEC	: Entero toksijenik e.coli
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GBS	: Guillain-Barre Sendromu
GIS	: Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları
HRV	: Monovalan Human Rotavirüs aşısı
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IHA	: İndirekt hemaglutinasyon
LA	: Lateks aglutinasyonu
LT	: Labil toksin
NICE	: Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
ORS	: Oral Rehidratasyon Sıvısı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRV	: Reassortan Rotavirüs aşısı
RNA	: Ribonükleik asit

RV	: Rotavirüs
ST	: Stabil toksin
SRT	:Sıvı replasman tedavisi
TCBS	: Tiyosülfat Sitrat safra asitleri sükroz agar
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

Akut İshal Ön Tanısı İle 2015-2016 Yılları Arasında Çocuk Servisinde Yatırılan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Dr. Yusuf DOĞAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş: Küçük çocuklarda hospitalizasyonun önemli bir nedeni olan akut gastroenteritler ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Çalışmamızda gastroenterit nedeniyle hospitalize edilen çocuklardan oluşan geniş bir hasta kohortu değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı akut gastroenteritlerin klinik, biyokimyasal ve histolojik özelliklerinin değerlendirilmesi, muhtemel etiyolojik ajanların belirlenmesi ve hastanede tedavi süresi üzerinde etkili olan değişkenlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya akut gastroenterit tanılı (14 gün veya daha az süren) çocuklar dahil edilmiştir. Standart mikrobiyolojik ve serolojik testlerle etiyolojik ajanların tiplendirmesi yapılmıştır. Tam kan sayımı için kan örneği alınmıştır. Tüm çocuklarda gerekli biokimyasal tetkikler, C reaktif protein (CRP) seviyeleri, dehidratasyon varlığı ve şiddeti değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, arteriyel kan gazı analizlere dahil edilmiştir. Taze gaita örneğinde rotavirüs, adenovirüs ve entamoeba varlığı ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Bakteriyal ajanlar için gerektiğinde gaita kültürü istenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 352 hasta (ortalama yaş 14.8 ± 19.3 ay, 2-132 ay aralığında) dahil edilmiştir. Hastaların % 61,1'i erkek, % 38,9'u kızdı. Hastaların 320'si (% 88,1) 0-2 yaş aralığındaydı. Klinik değerlendirmelerde sadece hastaların 9'un da (% 2,6) dehidratasyon yoktu. Hastaların 302'sinde (%76,5) gaita örneklerinde patojen tespit edilmişti. Vakaların 94'ün de (% 42,6) viral bir etiyolojik ajan tespit edilmişti. 86 vakada (% 40,4) rotavirüs, 8 hastada (% 2,3) adenovirüs, 69 hastada (% 32,4) entamoeba tespit edilmişti. 0-2 yaş aralığında en sık(% 42,5) izole edilen etken rotavirüs, 2-5 yaş aralığında ve >5 yaş üzerinde entamoebaydı (sırasıyla % 58,3 ve % 62,5). Rotavirüs sonbahar aylarında (özellikle Ekim [% 24,4], Kasım [% 19,8] ve Aralık [%

10,5]) daha sık izlenmişti (p=0.044). Entamoeba ve adenovirüs enfeksiyonları mevsimsel değişim göstermiyordu.

Yapılan istatistiksel analizinde hastanede kalış süresi MPV (Mean platelet volume), MCV (Mean corpuscular volume), pH ve CRP ile pozitif yönde köreleydi. Komorbid hastalık varlığı hastanede kalış süresini uzatıyordu, ancak cinsiyet, dehidratasyon varlığı ve gastroenterit etiolojik nedeni ile hastanede kalış süresi ilişkili değildi.

Sonuç: Akut gastroenteritlerde özellikle de 0-2 yaş arasında etiolojik etken virüslerdir. Entamoeba ise çalışmamızda 2-5 yaş ve >5 yaş üzerinde ana etken olarak izlenmiştir. Sonuçlarımız, ülkemizde rotavirüslerin pediyatrik akut gastroenterit etiolojisinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Rotavirüs enfeksiyonunun mevsimsel değişim gösterdiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Akut gastroenterit, etiyoloji, klinik, tedavi, hastanede kalış süresi.

ABSTRACT

Retrospective Evaluation Of Patients Admitted To Child Care Service Between 2015-2016 With Acute Diagnosis Of Diarrhea

Yusuf DOĞAN, MD

Specialty Thesis, Department of Child Health and Diseases

Introduction: Acute gastroenteritis continues to be an important cause of hospitalization in young children, and deaths still occur as a result. We reviewed a relatively large cohort of hospitalized children affected by gastroenteritis. This study was conducted to investigate clinical, biochemical and histological features of gastroenteritis, to evaluate possible etiological microorganisms, treatment and determinants of length of stay in hospital.

Methods: Children with acute gastroenteritis (with duration of < or =14 days) were included. Types of etiological agents were identified using standard microbiological and serological procedures. Blood samples were collected for estimation of complete blood count. C-reactive protein levels, presence and severity of dehydration were assessed for all children. Besides, arterial blood gas results were evaluated. Rotavirus, adenovirus and entamoeba was determined in fresh stool samples using ELISA test. Gaita culture was examined when necessary for bacterial origin.

Results: The study included 352 patients (mean age 14.8 ± 19.3 months, range 2 to 132 months). 61.1 % of the patients were male and 38.9 % were female. 320 (88.1 %) of the patients were in the age range of 0-2 years. In clinical evaluations only 9 of the patients (2.6 %) did not have dehydration. In 302 (85.8 %) of the patients, pathogen was detected in the gaita samples. A viral etiological agent was also detected in 94 of the cases (42.6 %). Rotavirus was detected in 86 cases (40.4 %), adenovirus in 8 patients (2.3 %), and entamoeba in 69 patients (32.4 %). Rotavirus was the most frequently isolated agent (42.5 %) in the age range of 0-2 years, entamoeba (58.3 % and 62.5 %, respectively) in the age range of 2-5 years and > 5 years. Rotavirus was more frequent in autumn (especially in October [24.4 %], November [19.8 %] and December [10.5 %]) ($p = 0.044$). Entamoeba and adenovirus infections did not show seasonal changes.

Rotavirus was seen more in autumn ($p=0.044$), especially in October (24,4%), November (19,8%) and December (10,5%). Entamoeba and adenoviruses do not show seasonal variation. MPV (Mean platelet volume), MCV (Mean corpuscular volume), pH and CRP positively correlated with the duration of hospital stay. The presence of comorbid illness prolonged the hospital stay, but sex, presence of dehydration, and etiologic cause of gastroenteritis were not associated with the duration of hospital stay.

Conclusions: In acute gastroenteritis, especially the etiological agents between 0-2 years are viruses. Entamoeba was the leading pathogen in 2 - 5 years and >5 years in the current study. Rotavirus infection has seasonal variations. Our results indicate that rotavirus is an important viral etiology of pediatric acute gastroenteritis in Turkey.

Key words: Acute gastroenteritis, etiology, clinic, treatment, length of stay.



1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü' ne göre ishal, 24 saat içerisinde üçten fazla sulu dışkılama ya da anne sütü alan bebeklerde her zamankinden daha sık ve sulu dışkılama olarak tanımlanmıştır (1). Çocuklarda görülen AGE'ler, dünya genelinde halen önemini yitirmeyen halk sağlığı problemlerinden birisidir. Akut gastroenterit, çocuklarda morbidite ve mortalitenin alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık nedeni olup ülkemiz için de önemli sağlık sorunudur (2; 3).

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 2,3 milyar kişinin gastroenterite yakalandığı tahmin edilmektedir. Beş yaş altındaki çocukların yılda ortalama 3,2 kez ishal oldukları bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları hijyen koşullarının ve sağlık sisteminin geri olduğu, alt yapının ve besin sanitasyonunun yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülür (4; 5). Her ne kadar gelişmiş ülkelerde sıklığı ve ciddiyeti azalsa da, akut ishal günümüzde hala çok sık görülmekte ve ciddi problemlere yol açmaktadır (6). Gastroenteritlere bağlı ölümlerin neredeyse tümü gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülür. Ölüm sebeplerinin başında akut dehidratasyon gelmektedir. İshalli hastalıklar 1980'lerde her yıl 5 milyondan fazla çocuğun ölümüne sebep olurken, 10 yıl sonra alınan tedbirler ve tedavideki gelişmeler sayesinde bu sayı yılda ortalama 3 milyona indirgenmiştir. Ölüm sebeplerinin başında akut dehidratasyon gelmektedir (7).

Akut gastroenterit sporadik olgular veya epidemiler şeklinde görülebilir. Akut gastroenterit her yaş döneminde ortaya çıkabilir, ancak etyolojik ajanlar ve hastalık şiddeti yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Akut gastrointestinal enfeksiyon kliniği, çok hafif seyirden ileri derecede sıvı kaybına kadar değişen geniş klinik spektruma sahiptir. Bulaşma sıklıkla fekal-oral yolla olur. İnfeksiyöz ishalde mikroorganizmanın cinsi hastalığın klinik seyri, tedavi ve profilaksi açısından önemlidir. Etkeni belirleyen faktörler içinde coğrafik bölge, mevsim, sosyo- ekonomik koşullar, yaş, beslenme, immun yetmezlik ve yaşam tarzı da önemli rol oynar.

Gastroenterit etyolojisinin belirlenmesi hastalığın tedavisi ve takibinde önemlidir. Çocuklarda akut ishal yapan sebeplerin yalnızca % 60-70'ine tanı konulabilmektedir ve çoğunluğunu gastrointestinal enfeksiyonlar oluşturmaktadır (8). İnfeksiyöz gastroenteritin etkenleri arasında Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, patojen Escherichia coli suşları,

Clostridium difficile ve *Vibrio cholerae* gibi halen dünyanın bazı bölgelerinde epidemik olarak görülen bakterilerin yanı sıra virüs, parazit ve mantarlarda bulunmaktadır (9).

Akut gastroenteritlerin tanısında öykü ve klinik özellikler yol gösterse de kesin tanı için laboratuvar desteğine ihtiyaç vardır. Viral gastroenteritlerin tanısında en çok dışkıda viral antijenlerin tespitine dayanan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve lateks aglütinasyonu (LA) testi kullanılmaktadır. Dışkı örneklerinde bakteriyel enteropatojenlerin laboratuvar tanısında konvansiyonel kültür metodları temeldir. Bununla birlikte kültür metodu ile tanı 3-5 gün kadar uzun sürebilir. Bakterilerin identifikasyonu için kullanılan kültür metodları zaman alıcı ve yorucu olabilir, diğer flora elemanlarının baskılaması sebebiyle az sayıdaki patojenin ayrımı gözden kaçabilir.

Akut gastroenterit, yaşamı tehdit eden dehidratasyona ve elektrolit dengesizliklerine yol açabilir. Bu nedenle, akut gastroenterit tedavisinde hastaların rehidratasyonunu sağlamak, elektrolit dengesizliğinin düzenlenmesi önemlidir.

Gastroenterite neden olan etkenlerin, klasik rutin laboratuvar testleri ile saptanması oldukça güç olup, tanı konamayan durumlarda ampirik olarak antibiyotik kullanımında artış dikkat çekicidir. Gereksiz antibiyotik kullanımının en önemli sonuçları ekonomik kayıp ve dirençli izolatların oluşmasıdır. Gastroenteritlerde etkenin doğru olarak saptanması ve tedavinin doğru uygulanması, mortalite ve morbiditeyi azaltmasıyla birlikte gereksiz antibiyotik kullanımı ve tedavi maliyeti azalması açısından da önemlidir (10).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Normal dışkılama, çocuk ve yetişkinlerde günde üç ile haftada üç arası iken; süt çocuklarında genellikle günlük olarak daha sık olmaktadır. Bu nedenle çocuklarda ishal tanımında sayı ve kıvam her zaman çok yol gösterici olmaz. İshal genel olarak gaitanın normal şeklinin bozulması, miktar ve defekasyon sıklığının artması olarak tanımlanır. Dünya sağlık örgütü (WHO) ishali 24 saatte üçten fazla sulu dışkılama veya sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde ise her zamankinden daha sık ve sulu dışkılama olarak tanımlamaktadır. Günlük gaita miktarının süt çocuğunda 10 mg/kg/gün, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise 200 gr/gün üzerine çıkmasıdır. Pek çok farklı sınıflama yapılmasına karşın WHO ishali hastalıkları klinik olarak ayrılabilen ve farklı tedavi yaklaşımları gerektiren üç ana gruba ayırmaktadır: akut ishal, dizanteri ve kronik ishal.

Genellikle iki haftadan daha kısa klinik seyir gösteren ishal ve kusma ataklarının tümü akut gastroenterit olarak tanımlanır (11). Akut ishal çoğunlukla 7 günden daha kısa sürede iyileşir ve 14 günü aşmaz. Dışkıda kan yoktur ve bu vakalarda ölüm sıklıkla dehidratasyondan kaynaklanmaktadır. En sık etken mikroorganizmalar ise; Rotavirüs, Enterotoksijenik E. coli, Shigella, Campylobacter jejuni ve Cryptosporidium dur. Bazı yörelerde Vibrio cholerae, Salmonella ve Enteropatojenik E. coli de sık rastlanan etkenlerdir (9). Bir aydan uzun süren ishal ise persistan (kronik) ishal olarak tanımlanmaktadır.

Kanlı dışkılama dizanteri olarak tanımlanmaktadır. Mukoza harabiyeti ve bağırsaktabakteriyel invazyon görülür. Shigella en sık görülen etkidir. Ayrıca C. jejuni, daha nadir olarak da Enteroinvazif E. coli veya Salmonella dizanterik ishal etkenleridir. Entamoeba histolytica da dizanteri sendromuna yol açabilir (7).

Persistan (kronik) ishal; bir aydan uzun süren ishal olarak tanımlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuklarda ishallerin %3-20'si persistan ishal olarak seyretmektedir. En sık etken mikroorganizmalar; Enteroadherent E. coli, Cryptosporidium, Shigella, Aeromonas, Giardia ve Salmonella'dır (7).

2.2. Patogenez

İnce barsağın işlevsel birimi olan villus, bağırsak mukozasının emici ve sindirici yüzeyini büyük ölçüde artırmaktadır. Bağırsak mukozası boyunca elektrolitlerin hareketlerinden sorumlu olan sindirim enzimleri ve taşıyıcı proteinleri villus hücrelerinin fırçası kenar zarında yerleşmişlerdir (12). Bağırsak epitelleri boyunca elektrolitlerin taşınması, glukoz-sodyum kotransporter'ını da içeren birkaç mekanizma aracılığıyla meydana gelir. Bu taşıyıcı protein fırçası kenar zarında bir sodyum gradyanını gerektirir bu enterositin bazolateral zarındaki sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na^+ , K^+ ATPaz) pompası tarafından devam ettirilir. Glukoz galaktoz malabsorbsyonundaki bozukluk sodyum-glukoz kotransporter genindeki bir misense mutasyonudur (13; 14).

Bağırsak epitelleri boyunca elektrolit taşınmasının bir ikinci mekanizması, Na^+ – H^+ değiştirici ve Cl^- - HCO_3^- değiştiricisinin çifte değişim mekanizmasını içeren elektronötral NaCl birleşik yolağıdır. Apikal zarda yerleşmiş iki Na^+ - H^+ değiştiricisi (NHE-2 ve 3) Na^+ ve Cl^- ishallerinin sorumlusudur. Na^+ kalın bağırsakta elektronötral NaCl - eşleşmiş yolağı ve aldosteron tarafından düzenlenen bir elektrojenik mekanizma ile emilmektedir. Bağırsak salgısı birincil olarak kript hücrelerinden olmaktadır ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (AMP), siklik guanozin monofosfat (GMP) ve Ca^{+2} düzeylerinin artışı ile uyarılmaktadır. Bu araçlar, nötral NaCl girişini inhibe etmekte ve hücre içine bazolateral zardan Na^+ - K^+ - 2Cl^- daha sonra kript hücrelerinin apikal zarındaki Cl^- kanallarının açılması yoluyla salgılanmaktadır. Na^+ ve dolayısıyla su salgılanması sekretuar ishal ile sonuçlanır. Na^+ – glukoz eş taşıyıcısı hücre içi araçlardan etkilenmez ve ağızdan rehidratasyon sıvılarının temelini oluşturur (14; 15).

2.2.1. İshal Mekanizmaları

İshal 5 farklı mekanizma ile oluşabilir.

- 1) Ozmotik ishaller
- 2) Sekretuar ishaller
- 3) İnflamatuvar ishaller
- 4) Motilite bozukluğuna bağlı ishaller
- 5) Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller

Osmotik İshaller: Barsakta sindirilemeyen solüt yüklerin (laktüloz, polietilen glukoz) artması sonucu oluşur. Emilemeyen bu solütler lümeninde osmotik basıncı artırarak su ve elektrolit emilimini azaltırlar. İshal genellikle lökosit içermez. Yiyecek alımı kısıtlanınca ishal kesilir. İnfeksiyöz etkenler arasında Giardia, Cryptosporidium gibi protozoonlar olup, barsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarlarını yıpratarak emilim bozukluğu tablosuna ve sonuç olarak ozmotik ishale sebep olabilirler (16).

Sekretuar İshaller: Gastrointestinal kanalda absorbe edilen sıvı ve elektrolitler ile sekrete edilen sıvı ve elektrolitlerin dengesinde meydana gelen bozukluklara bağlı ishallerdir. Çoğunlukla barsaklarda morfolojik bir bozukluk görülmez. En tipik örneği enterotoksijenik E.Coli ve kolera ishalleridir. Enterotoksijenik E.Coli ısıya dayanıklı enterotoksin (stabil toksin, ST), ısıya hassas enterotoksin (labil toksin, LT). V. cholera'lar kromozomal DNA'nın kodladığı, ısıya direnç göstermeyen toksin (labil toksin, LT) üretirler. Bu toksin adenilat siklaz aktivitesini tetikleyerek ve böylece cAMP yapımını katalize ederek gastrointestinal sistemde salınımı artırır. Sodyum transportuna sekonder sıvı absorpsiyonunu sağlayan sodyum pompalarının transport mekanizması sekonder habercilerle (cAMP, cGMP) inhibe olur. Sekonder habercilerin konsantrasyonunu arttıran durumlarda sodyumklorür (NaCl) absorpsiyonu azalır, kolonda sekresyon artar ve sonuçta sekretuar ishal gelişir.

İnflamatuvar İshaller: Mukozal inflamasyon sonucu bağırsak lümenine kan, mukus, proteinlerin geçmesi ile inflamasyon kaskadında ortaya çıkan maddeler, özellikle de araşidonik asid metabolitleri, bağırsak motilite ve sekresyonlarını arttırarak ishale neden olurlar. İnflamatuvar ishaller inflamasyon sonucu barsak mukozasında hasar ve mukozal hücre kaybı nedeniyle ortaya çıkarlar. Mukozal inflamasyon sonucu villüslerdeki atrofik değişiklikleri kompanse edebilmek için kriptalarda hiperplazi gelişir. Tam olgunlaşmamış hücreler villüs hücrelerinin yerini aldığı için emilim bozukluğu ortaya çıkar. Malabsorpsiyon sonucu, ozmotik ishal ve sekretuar ishaller ile birlikte, protein kaybı ve eksudasyon artışının bulunduğu bir tablo ortaya çıkar (17; 16).

Motilite Bozukluğuna Bağlı İshaller: Genellikle kronik ishaller hastalarda görülür. İki türü vardır. Skleroderma gibi hastalıklarda motilitenin yavaşlaması sonucu bakteriyel aşırı çoğalma, steatore ve ishal görülür. Hipertiroidizm, karsinoid sendrom, postvagatomi,

postgastrektomi gibi durumlarda ise motilitenin artmasından dolayı mukoza ile lümendeki içeriğin emilimi için yeterli temas süresinin bulunmaması nedeniyle ishal görülür.

Emilim Yüzeyinin Azalmasına Bağlı İshaller: Barsak rezeksiyonları, fistüller, mukozal hastalıklar emilim yüzeyinin azalmasına ve barsaktan geçiş süresinin kısalmasına bağlı olarak malabsorbsiyona ve ishale yol açarlar.

2.3. Gastroenteritlerin Sınıflandırılması

Aşağıdaki tabloda çocukluk çağında görülen enfeksiyöz ajanlar gösterilmiştir.

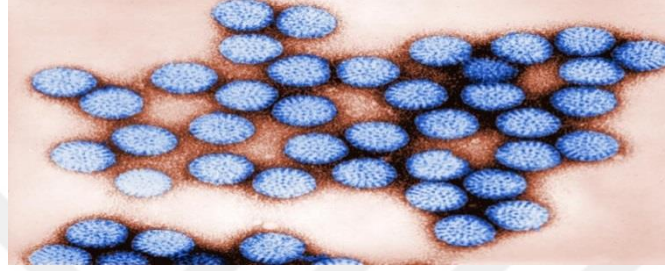
Tablo-1: Çocukluk Çağında Görülen Enfeksiyöz Gastroenterit Ajanları

Bakteriler	Viruslar	Parazitler
Salmonella	Rota v.	E. Histolitica
Shigella	Norwalk v.	G. Lamblia
E. coli	Enterik adeno v.	Cryptosporidium türleri
C. jejuni	Corona v.	Cyclospora türleri
Y. enterocolitica	Calici v.	Isospora belli
V. Cholerae	Astro v.	Strongyloides stercoralis
V. parahemoliticus		
Cl. difficile		
Cl. perfiringens		
Cl. cereus		
S. aureus		
Aeromonas		
Plesiomonas		

2.3.1. Rotavirusler

Rotaviruslar, tüm dünyada beş yaşın altındaki çocuklarda meydana gelen ishallerin, özellikle de sebep olduğu gastroenteritin ilk atağı ağır geçen en önemli etkenidir. Reovirus

ailesinde yer alan Rotavirusler çift sarmallı RNA virüsleridir. Elektron mikroskopunda bakıldığında tekerleğe benzetildiği için Latince’de tekerlek anlamına gelen Rota ismiyle adlandırılmıştır. A’dan F’ye kadar tanımlanan grupları vardır. İnsanlarda yalnızca A, B ve C grupları gözlemlenmiştir. İshal salgılarına en sık neden olan A grubu rotaviruslerdir. Bunların 14 serotipi olup, 1-4 arası serotipler insan hastalıklarının başlıca nedenidirler. Rotavirusler sabunlara ve dezenfektan maddelere göreceli olarak direnç gösterirken, klor ve klor dioksit içeren bileşiklere duyarlıdır. Mide asidi etkisi ile enfekte etme yeteneklerini kaybederler (18).



Şekil-1: Rotavirusun Tipik Tekerlek Şeklindeki Görünümü (19).

Rotaviruslar hem gelişmekte olan, hem de gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen ağır akut ishallerin en sık sebebidir (20; 21). Asemptomatik durumdan, ağır ishale kadar geniş bir klinik yelpazesine sebep olmaktadır. Tüm dünyada rotaviruslar ilişkili ishaller morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir ve çocukların çoğu hayatlarının ilk 2-3 yılında bu virusa karşı antikor oluşturur (22).



Şekil-2: Hastaneye Yatış Gerektiren Ağır İshallerden Sorumlu Patojenlerin Dağılımı (23)

Rotavirüs enfeksiyonlarının şiddeti yaşa göre değişir. Hastalık tüm yaşlarda görülebilirken, süt çocuklarında daha sıktır, özellikle 6 ay-2 yaş arası çocukları etkiler (24). Yenidoğan bebeklerde anneden geçen antikorlar nedeniyle enfeksiyon görülmez. Anneden geçen özgül IgG'ler yaşamın 5. ayında kaybolurlar ve bu nedenle rotavirusler sıklıkla 6-24 aylık bebeklerde ishale neden olurlar. Doğal geçirilmiş enfeksiyon, bir sonraki atak insidansını ve atağın şiddetini azaltır.

Rotavirus enfeksiyonunda patolojik değişiklikler hemen daima ince barsakla sınırlıdır. İnce barsak epitel fonksiyonundaki değişiklik, su ve iyon kaybına yol açarak sulu ishale sebep olur. Hastalığın semptomları ile histolojik lezyonlar arasında korelasyon bulunmamıştır. Rotavirus ishalinin önceleri sadece enterosit hasarı sonucu gelişen malabsorbsiyona bağlı ozmotik ishal olduğu kabul edilirken, günümüzde rotavirus ishalinin birçok mekanizmalarla geliştiği bilinmektedir ve hem viral hem de konak faktörleri hastalığın oluşmasında etkilidir (25).

Rotavirus enfeksiyonu kuluçka dönemi 2-4 gün arasındadır. Çocuklarda hastalık sulu ishalin takip ettiği ani ateş ve kusma semptomları ile başlar. Semptomlar genellikle 3-7 gün sürer. Dışkı sıklıkla kan ve lökosit içermez,%20'sinde mukus bulunabilir. Bazen bu sindirim sistemi belirtilerine solunum yolları enfeksiyonu bulguları da eşlik edebilir.

İlk 2 yaşta izlenen çocuklarda yapılan kohort çalışmalarında rotavirus enfeksiyonlarının %50'si asemptomatik bulunmuştur. Semptomatik olanlarda enfeksiyon %62'sinde hafif, %35'inde orta derecede, %3'ünde ise ağır hastalık olarak gözlenir. Ateş, ishal ve kusma en sık semptomlar olup, tek başlarına veya kombinasyonlar şeklinde olabilir (26). Kusma ve ateş diğer viral gastroenterit türlerine göre daha şiddetlidir (27; 28). Klinik görünüm yaşa göre de değişebilir. Sıklıkla 6 aylıktan sonra gelişen enfeksiyon en ağır olandır.

Rotavirus başlıca fekal - oral yolla bulaşır. Yakın temas, ortak kullanılan eşyalarla bulaşıp, kalabalık yaşam koşullarında salgınlara neden olmaktadır. Kontamine su, yiyecekler ve daha az oranda da damlacık yolu ile bulaştığı gösterilmiştir. Kuluçka dönemi 12 saat ile 4 gün (1-3 gün) arasındadır. Mide asidinden kurtulan 1-10 virüs 'ün bile barsak enfeksiyonu oluşturabileceği tahmin edilmektedir. İnatçı kusma, karın ağrısı, ishal ile karakterize klinik tablo 4-8 gün sürmektedir. Ağır dehidratasyon, elektrolit bozukluğu, asidoz sık görülen komplikasyonlardır. Dışkı yolu ile virus atılımı 10 gün sürer, semptomların düzelmesinden sonra ise 2-3 gün daha

devam eder. Rotavirus ellerde 4 saat, kuru yüzeylerde ise 6 ile 60 gün arası canlı olarak kalabilir. Virusun bulaşmasında yüzeylerin türü de önemli rol oynamaktadır. Virus özellikle metal ve plastik gibi yüzeylerde farklı ısı ve nemde 60 gün kadar canlılığının sürdürebilir.

Rotavirus sadece klinik özelliklerine bakılarak tanımlanamaz, ancak kusma ve sulu ishalin eşlik ettiği hafif ateşli hastalık rotavirus enfeksiyonunu düşündürür. Dışkı mikroskopisi genellikle normal bulunmakta, bazı vakalarda her alanda 1-2 lökosit, bazen de az sayıda eritrosit hücresi tespit edilmektedir. Viral gastroenteritlerin tanısında öykü ve klinik özellikler yol gösterse de, kesin tanı için laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulur. Dışkıda virusun saptanması için kullanılacak yöntemler arasında elektron mikroskopisi, enzim bağlı immünosorbent miktar tayini (ELISA) ya da lateks aglutinasyon (LA) yöntemleriyle antijenin tespiti ve dışkı kültürlerinde virusun varlığının ortaya konulması sayılabilir (29; 30). Dışkı örneğindeki rotavirusü tanımda kullanılan ELISA ve LA temel tanı yöntemleridir ve sık kullanılmaktadır. Bu metodlar tüm A grubu için ortak olan VP6 antijenini tanımlar, ELISA %95 duyarlı, %99 özgündür; LA testlerininse duyarlılığı ve özgünlüğü daha azdır. Yeni doğanlarda ve altta yatan barsak hastalığı olanlarda yanlış pozitiflik görülebilir (29; 27). Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan immunokromatografik yöntemle elde edilen sonuçların ELISA ile uyumlu olması, 5-10 dakika gibi kısa sürede sonuçlanması, az miktardaki dışkı örneğiyle kolaylıkla çalışılabilmesi ve duyarlılığının yüksek (%93-100) olması nedeniyle immunokromatografik yöntem tercih edilmektedir. Elektron mikroskopisi dışkıdaki rotavirusü tanımda çok yararlı olan hızlı bir yöntemdir, ancak pratik kullanım alanına sahip değildir. Antijen için test edilecek dışkı örnekleri taze, dilüe edilmemiş olmalıdır; anal sürüntü örnekleri de bu amaçla kullanılabilir. Birkaç gün sonra çalışılacak örneklerin +4° C’de saklanması uygundur (31). Viral kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) da diğer yöntemlerdir.

Rotavirus enfeksiyonu dehidratasyonla giden önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan bir enfeksiyondur. Tedavinin ana prensibi rehidratasyonun sağlanması ve elektrolit dengesinin düzenlenmesidir. Oral rehidratasyon sıvıları dehidratasyon tedavisinde etkindir. Kusmanın eşlik ettiği orta ve ağır dehidratasyonda i.v rehidratasyon gerekli olmaktadır. Oral rehidratasyon sıvıları sodyum aracılı kotransportun devamını sağlamalı ve hasarlı barsağın işlevini devam ettirmelidir. Etkili bir sıvı çözeltisi glukoz, aminoasitler ve kısa oligopeptidleri içermelidir. Randomize kontrollü çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde 10-14 gün süreyle çinko replasmanı

yapıldığında 2-3 aylık sürede ishallerin gün sayısında azalma olduğu ve hastalık süresini kısalttığı görülmüştür (32).

Türkiye’de ve birçok ülkede 2 aşılı lisans almıştır: RotaTeq, 5 insan/hayvan reassortant virüs içeren canlı aşılıdır, virüslerin barsakta çoğalması zayıftır. İki, dört ve altıncı aylarda uygulanır. Rotarix ise tek tip insan suşu içerir, barsakta iyi çoğalır, ikinci ve dördüncü aylarda olmak üzere iki doz uygulanır (33). Üç doz uygulanan RotaTeq ile herhangi şiddetteki bir rotavirüs ishallerinde %74 azalma sağlarken, ağır ishallerin önlenmesinde %98 oranında etkili olmuştur. Benzer şekilde Rotarix, ile herhangi şiddetteki bir rotavirüs ishallerinde %79 azalma sağlarken, ağır ishaller %96 oranında önlenmiştir. Etkinlik, iki rotavirüs mevsimi devam etmiştir.

2.3.2. Adenovirüsler

Adenovirüsler, zarfsız, çapı 80-100 nm büyüklüğünde olan, ikozahedral simetrik, çift sarmal DNA viruslarıdır. Bu zamana kadar yaklaşık 100 serotipi tanımlanmış olup, en az 47 tanesinin insanlara patojen olduğu belirlenmiştir. Adenovirüsler; solunum yolu enfeksiyonları, faringokonjunktival ateş, epidemik keratokonjunktivit, hemorajik sistit ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına yol açarlar. Adenovirüsler, insandan insana genellikle solunum yoluyla veya fekal-oral yolla bulaşır. Bir hayvan rezervuarı tanımlanmamıştır. Günümüze kadar yiyecek ve su bulaşmada aracı olarak bildirilmemiştir. Adenovirüs enfeksiyonu yılın tüm aylarında görülebilmekte ve mevsimsel patern izlememektedir. Sınıflar, kreşler veya kışlalardaki gibi insanların yakın ilişkide olduğu yerlerde yayılım kolaylaşır. Birçok adenovirüs enfeksiyonları bağışıklık sistemi zayıf hastalarda, yeni doğanlarda, ölümcül enfeksiyonlara sebep olsa da sağlıklı çocuklarda ve yetişkinlerde kendini sınırlayıcı özelliktedir. Adenovirüsler villuslarda hipoplazi, kriplerde hipertrofi ve lamina propria mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olur. Asemptomatik enfeksiyon sıklığı ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir (34).

Yenidoğan ve küçük çocuklarda akut gastroenterit etkenleri arasındadır. Gastroenterite en çok sebep olan F grubuna ait enterik serotip 40 ve 41, daha az sıklıkta A grubundan serotip 31, 12, 18, B grubundan serotip 3, 7 ve C grubundan serotip 1, 2, 5 ve 6 tespit edilmiştir (35; 36). Enterik adenovirüsler (subgenus F; serotip 40-41) hastaneye yatış gerektiren gastroenteritlerin % 5-15’ini oluştururlar (37). En çok 0-2 yaş grubu çocuklarda akut ishal nedeni olarak rotavirüsten sonra ikinci sırada yer alır. Fakat daha büyük çocuklar ve erişkinler de enfekte olabilmektedirler.

İnkübasyon periyodu 8-10 gündür, genellikle hafif seyirlidir. Hastalık 5-12 gün sürer. Bir-iki günlük kusma sonrasında sulu ishal öne çıkar. Hafif ateş sıktır. Bulantı ve karın ağrısı da görülebilir. Çoğu hastada dehidratasyon şiddetli olmaz. İshal yıl boyunca görülebilir. Mevsimsel ilişkisi yoktur (38).

Adenovirüs enfeksiyonunun tanısında, elektron mikroskopi, ELISA, nötralizasyon testleri veya virüs izolasyonu için hücre kültürleri kullanılır. Elektron mikroskobisi ve hücre kültüründe virüs izolasyonu uygulaması güç, emek isteyen, zahmetli, zaman alıcı ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle bu yöntemlerin kullanımı sınırlıdır. Tanıda antijen belirleyen testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Moleküler tanı testlerinden PCR kullanılabilir. Enterik adenovirüslere bağlı ishallerde tedavi rotavirus enfeksiyonuna benzer şekildedir

2.3.3. Norovirus

Bu virus 1968 yılında Norwalk, Ohio'daki bir ilkokulda ortaya çıkan salgından sonra Norwalk virus olarak isimlendirilmiştir. Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi tarafından 1999 yılında 'norovirus' olarak tekrar isimlendirilmiştir (39).

Caliciviridae familyasında bulunan noroviruslar 38 nm çapında, tek zincirli, zarfsız, küçük viruslardır. Viral kapsid geninin (VP1) filogenetik analizine dayanan G I' den G V' e kadar 5 genogrup içermektedir. G I, G II ve G IV genogrupları insanlar için patojen özellik gösterirken, G III ve G V genogrupları sırasıyla sığırları ve fareleri enfekte etmektedir. En büyük iki genogrup olan G I ve G II çeşitli ve en yaygın görülen norovirus suşlarını içermektedir (40; 41).

Bu virusla oluşan enfeksiyon, yaygın sporadik viral gastroenterit tablosudur. Norovirus, mide ve bağırsakları etkileyerek gastroenterit ya da "mide gribi" olarak adlandırılan hastalığa yol açar.

Noroviruslar, insan vücuduna ağız yolu ile alınır ve mide asidinden etkilenmeden ince bağırsaklara geçerler. Virüs ince bağırsak mukoza epitelinde çoğalır. İnce bağırsak enterositlerinde hasar gelişerek villuslarda düzleşme ve nötrofil infiltrasyonu görülür.

Norovirus enfeksiyonu ishal, kusma, abdominal ağrı ya da kramp, halsizlik ve düşük ateş gibi semptomlarla karakterizedir ve genellikle kısa sürede kendi kendine geçmektedir (42). Hastalık çoğu olguda 24-60 saatte son bulmaktadır. Ancak, enfekte insanlar semptomlar geçtikten yaklaşık 8 hafta sonrasına kadar dışkı ile virus yaymaya devam edebilmektedirler (41). Yetişkin bireylerde mukussuz ve kansız bir ishal, çocuklarda ise karın ağrısı, bulantı ve kusma daha sık görülmektedir. Hastane gelişen salgınlarda ve özellikle 11 yaş altı çocuklarda hastalık daha uzun sürmektedir (4-6 gün). Bir yaşından büyük bebek ve çocuklarda kusma daha yaygın; 1 yaş altındaki bebeklerde ise ishal daha sık görülmektedir.

Olası bir norovirus enfeksiyonunun tanısı için, 1982'de geliştirilen 'Kaplan Kriterleri' kullanılmaktadır. Bunlar; dışkıda bakteriyel patojen olmaması, olguların %50'sinden fazlasında kusma olması, inkübasyon periyodunun 24-48 saat olması ve hastalığın ortalama süresinin 12-60 saat olmasıdır (42). Bir gastroenterit salgını etkeninin norovirus olarak doğrulanması için örneklerin diyarenin başlangıcından itibaren 7 gün içerisinde toplanması gerekmektedir. Duyarlılık 7-14 gün arasında düşmektedir.

Noroviruslar hücre kültüründe üretilmediği için, tanıda başka yöntemler benimsenmiştir. Elektron mikroskopisi (EM), revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve (ELISA) yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin arasında RT-PCR en duyarlı tanı yöntemidir.

Norovirusların bulaşma hızı son derece yüksektir ve salgınlarda çeşitli bulaşma türlerine rastlanmaktadır, 1996-2000 yılları arasında tüm dünyada gelişen 348 norovirus salgınlarında bulaşmanın %39 gıda kaynaklı, %12 insandan insana, %3 ise su kaynaklı olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, büyük salgınların ortaya çıkmasında en önemli kaynağın dışkı ile kontamine su şebekeleri olduğu tespit edilmiştir (43). Salgınların ortaya çıkışında su ve gıdaların yanı sıra, kalabalık ve kapalı/yarı kapalı ortamlarda bulunan kontamine halı benzeri nesnelere son derece önemli olduğu tarama testleri ile belirlenmiştir. Norovirus'lerin primer bulaş zinciri fekal-oral yol olup, etkenler enfekte kişilerin dışkı ve kusmuklarında bulunurlar. Düşük enfeksiyon dozuna ve dayanıklı yapıya sahip olan bu küçük patojenler, gerek kapalı yaşam ortamlarında direk ve indirek temas (hastane, hapishane, yurt seyahat gemisi, lokanta, bakımevi vb.) gerekse geniş popülasyonlu şehirlerde su kaynakları ile son derece hızlı yayılarak kısa zamanda büyük salgınlara yol

açmaktadır (44). AGE’li hastalarla direkt temas, hastane ortamında muayene, bakım, hastaya ait malzemeler ve aile içi bulaşmada önemlidir.

Norovirus enfeksiyonu için özel bir antiviral tedavi yöntemi ya da koruyucu aşı bulunmamaktadır. Hücre kültürünün olmaması, Norovirus için antiviral ajanların geliştirilmesine önemli bir engeldir. Enfeksiyonda destek tedavinin üzerinde durulmaktadır, dehidrasyon önlenmeli ve tedavi edilmelidir.

Gıda sektöründe çalışan personel, tuvalet sonrası ve işe başlamadan önce mutlaka su ve sabunla ellerini yıkamalı, hasta personel tamamen iyileşmeden işe dönmemeli ve virüs hakkında eğitilmelidir. Sıcak su ve sabunla elleri doğru yıkamak, şüpheli suları kaynatarak içmek ve yiyecekleri iyice pişirmek gibi basit ama etkili önlemler ile norovirus enfeksiyonundan korunmak mümkündür (39).

2.3.4. Astrovirus

İlk kez 1975 yılında Madeley ve Cosgrove tarafından tanımlanan astrovirüsler yıldız şeklindeki görünümünden dolayı bu ismi almıştır. Pozitif zincirli bir RNA virüsüdür. Aside ve alkole dirençlidir. İnsan astrovirüs larının en az 5 farklı serotipi vardır. Hastalığa en sık neden olanlar serotip 1 astrovirüslardır. Yıl boyunca görülebilirse de, astrovirüs ishallerinin en sık ortaya çıktığı dönem kış-ilkbahar aylarıdır. Fekal-oral yolla bulaşır. Bir-üç yaşındaki çocuklar en fazla etkilenen gruptur (45).

Klinik tabloda ishal ve sistemik belirti bulgular da vardır. Genellikle üç-dört günlük bir inkübasyon dönemini takiben; ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı ve kusma görülür. Fekal-oral yolla bulaşır. Genellikle küçük çocukları etkiler, ancak immün yetmezliği olan hastalar ve özellikle HIV pozitif olgularda ishalin önde gelen nedenleri arasında yer alır. İshal genellikle 2-3 gün sürer, ancak 7-14 gün devam edebilir.

Tanıda elektron mikroskobu, dışkıda immünolojik yöntemler kullanılabilir. Tedavide oral rehidratasyon sıvısı ile rehidrate edilir.

2.4. Bakteriyel Gastroenteritler

Bakteriler normalde gastrointestinal kanalın büyük bir bölümünde bulunarak gastrointestinal florayı oluştururlar. Hijyen koşullarının, temiz içme suyu kaynaklarının ve halkın sosyoekonomik düzeyinin yetersizliği bakteriyel ishallerde zemin hazırlamaktadır. Bakteriyel ishaller daha çok yaz aylarında görülürler.

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

Tablo-2: Ülkemizde İshallerden İzole Edilen Bakteriyel Etkenler ve Sıklıkları (46)

Etkenler	Sıklığı (%)
Shigella	0.3 – 10,9
Salmonella	1.6 – 6,3
Campylobacter	6.6 – 8,7
Entero Patojenik E. Coli	1.1 – 5,4
Aeromonas	2.7
Diğerleri 0,8	0.8

2.4.1. Shigella

Gram negatif, çomak şeklinde, fakültatif anaerop, flajilsiz, kapsülsüz mikroorganizmalardır. Klinik olarak hastalık oluşturulabilen 4 türü vardır; S. dysenteriae, S. flexneri, S. sonnei, S. boydii'dir. Bunlar biyokimyasal özelliklerine göre veya grup ve tip spesifik antijenleriyle serolojik olarak ayrılabilirler. Shigellanın bu dört serogrubunda 40'dan fazla serotip ve subtipleri vardır (47; 48).

Tüm Shigella bakterilerinde bulunan özelliği barsak epitel hücrelerine girme yeteneğidir. Bu virülans özellik, bir plazmid tarafından kodlanır. Shigella bakterileri sadece insanda patojendirler. Shigella, epitel hücre bariyerini M hücrelerinden transitoz ile aşar ve makrofajlar ile karşılaşır. Bakteri makrofajların apoptozunu indikleyerek onların yıkımına yol açar. Bazı Shigella

tipleri shigatoksin ve enterotoksin gibi toksinler üretir. Shigatoksin bir potent protein sentez inhibitörü ekzotoksindir, enzim aktivitesi olan “A” ve bağlanmayı sağlayan “B” alt bölümlerinden oluşur. S. dysenteria serotip 1 ve bazı E. coli’ler tarafından önemli miktarda üretilmektedir.

Patogenez: Ağız yolu ile alınan Shigella basilleri mide asidine diğer enterik patojenlerden daha dayanıklı olduklarından bir kısmı bu engeli aşarak ince barsak ve kolona ulaşırlar. Mukoza yüzeyine yapıştıktan sonra kolon epitel hücreleri içine girerek çoğalırlar ve bölgesel olarak yayılırlar. Bunun sonucunda bir kolonda lamina propriada inflamasyon, epitel hücrelerinde harabiyet ve dökülme meydana gelir. Ortaya çıkan klinik tablo az ve sık dışkılama, tenesmus, dışkıda kan ve mukus bulunmasıyla karakterizedir (49). Histopatolojik olarak kolon mukozasında ödem, yüzeysel ülser ve hemorajiler, kript hiperplazisi, goblet hücrelerinde harabiyet, lümen ve dışkıda inflamatuvar eksuda görülür (50).

Klinik: Çok az sayıda (10-100) organizma hastalığa sebep olabilmektedir. Yanızca 10 adet S. dysenteriae serotip 1 organizmasının oral alımı bazı insanlarda dizanteriye neden olduğu saptanmıştır. Shigella enfeksiyonu ılıman iklimlerde en çok sıcak aylarda, tropikal iklimlerde ise yağmurlu mevsimde görülür. Sanayileşmiş toplumlarda S.sonnei en sık görülürken, sanayileşmemiş toplumlarda S.Flexneri en sık görülüp, S.sonnei ise ikinci sıradadır. İnsandan insana kolayca bulaşabilmektedir. Hastalığın inkübasyon periyodu 12 saat ile birkaç gündür, 7 güne kadar uzayabilir. Shigella enfeksiyonları her yaşta görülebilir de yaşamın ilk ayları içinde nadirdir. Shigella enfeksiyonları en fazla 6 ay-4 yaş grubu çocuklarda görülür. Karakteristik olarak şiddetli karın ağrısı, yüksek ateş, kusma, iştahsızlık görülür. Dışkılama sayısı günde 10-20’yi, bazen 40’ı bulabilir. Küçük çocuklarda karın ağrısı oldukça şiddetlidir, aşırı ıkınmaktan dolayı rektal prolapsus gelişebilir. Hastalığın başlangıcında gaita sulu ve bol miktarda olabilir. Giderek sık ve az miktarda kanlı, mukuslu gaita görülür (49; 48; 51).

Komplikasyonlar: Shigellozun en sık komplikasyonu dehidratasyondur. Özellikle S.Dysenteriae etken olduğunda dizanteri ile birlikte uygunsuz ADH salınımına bağlı hiponatremi görülebilir. Özellikle çok küçük ve beslenme yetersizliği olan çocuklarda görülen diğer ciddi komplikasyonlar sepsis ve dissemine intravasküler koagülopati. Yenidoğanda shigelloz nadirdir. Septisemi, menenjit, dehidratasyon, kolon perforasyonu ve toksik megakolon gibi komplikasyonlar büyük çocuklardan daha sık görülür. S.Dysenteria serotip 1 enfeksiyonunda

hemoliz, anemi ve HÜS komplikasyonu sıktır. Nadir olsa da shigellozun ciddi cerrahi komplikasyonları olabilir En sık obstrüksiyon veya perforasyonlu apandisit görülür.

Tanı: Klinik özellikleri, dışkıının makroskopik ve mikroskopik incelemeleri tanıya yönlendirebilir. Bakterinin dışkıdan izolasyonu ile kesin tanı konur.

Tedavi: Öncelikle sıvı-elektrolit tedavisi yapılır. Narkotik analjezik ve barsak motilitesini azaltan ajanlar kullanılmamalıdır. Antibiyotik tedavisinde hastalığın şiddeti önemlidir. Hafif vakalar kendini sınırlar. Orta ve şiddetli olgular antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Vitamin A eksikliğinin yaygın olduğu yerlerde tek bir yüksek doz A vitamini (200.000 IÜ) desteği shigellozun ciddiyetini azaltmada etkilidir. Ampisilin ve trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-STX) direnci vakaların tedavisi planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır. Antimikrobik ilaçlara direnç sık olduğundan, klinik izolatlarda antimikrobik ilaçlara duyarlılık testi yapılmalıdır. Bu durumlarda florokinolonlar, üçüncü jenerasyon sefalosporinler oldukça etkilidir. Beş gün standart tedavi önerilir. Dirençli suşlar için, siprofloksasin ya da ofloksasin düşünülmelidir. Bu iki ilaç, istisnai durumlar dışında 18 yaşından küçükler için tavsiye edilmemektedir (52).

2.4.2. Salmonella

Salmonella spp, Enterobacteriaceae ailesinde yer alır. Gram negatif çomak şeklinde, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerop, peritrih kirpikleriyle hareketli mikroorganizmalardır. Somatik O ve flajellar H antijenleri ile 2300'den fazla serovarı tanımlanmıştır. İnsanda patojen olan S. enterica'dır. ABD'nde en sık bildirilen insan serotipi S. enteritidis'dir. Salmonella spp birçok klinik tabloya yol açar. Bunlar; akut gastroenterit, enterik ateş (tifo), sepsis ve asemptomatik taşıyıcılıktır. Bunlardan akut gastroenterit en sık görülenidir.

Non-tifoidal salmonellar hayvanlar ve insanlarda gastroenterit infeksiyonu yaparlar. Kontamine olmuş gıda veya suyla bulaşır. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) 2002 yılı verilerine göre ABD'de non-tifoidal salmonella infeksiyon insidansı yılda 100 binde 17,7 bildirilmiştir ve salmonella gastroenteriti her yaşta görülmekle birlikte beş yaşından küçük çocuklarda riski en yüksektir (53). Yaşla birlikte salmonella infeksiyonunun sıklığı giderek azalır ve erişkinlerde yaşam boyu sabit kalır.

Salmonella gastroenteriti tipik klinik özelliği - akut kendini sınırlandıran enterokolittir, şiddeti hafiften ağıra kadar değişir. İnkübasyon periyodu 6 saat - 10 gündür. İshal genellikle suludur, fakat kan, lökosit ve mukus içerebilir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı görülebilir. Ateş vakaların en az % 70'inde vardır (54). Kanlı ishal küçük çocuklarda sık, erişkinlerde nadir görülür.

Semptomlar genellikle 2-7 gün içinde kendiliğinden düzelir. Bazı vakalarda tekrarlayan veya uzamış ishaller görülebilir. Şiddetli infeksiyonlarda siyanoz, şok, hipotermi ve ölüm görülebilir (55). Bazı hastalarda gastroenteriti takiben lokalize infeksiyon ve sepsis gelişebilir.

Bakteriyemi insidansı ilk bir yaşta, özellikle de 3 aylıktan küçük çocuklarda, yüksektir. Yapılan çalışmalarda S. Enteriditis bakteriyemi sıklığının infantlarda %5-45 arasında değiştiği bildirilmiştir. Sepsis'te kan kültürleri pozitif iken dışkı kültürleri genellikle negatiftir. Ateş, üşüme - titreme, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Bakteriyemisi olanların yaklaşık dörtte birinde bir infeksiyon odağı tespit edilebilir. Akut lokaize infeksiyon direk veya indirek barsak sistemi ile ilişkili olabilir ve apandisit, kolesistit, peritonit ve salpanjite sebep olabilir.

Orak hücreli anemisi olan hastalarda, 6 aydan küçük çocuklarda ve immun sistemi baskılanmış hastalarda beyin, deri, akciğer, dalak, orta kulak, kemik veya eklemlerde lokalize infeksiyon odakların görülme olasılığı daha yüksektir. Menenjit çoğunlukla küçük çocuklarda yüksek mortaliteye sebep olur. Osteomyelit, artrit en sık uzun kemikler, spina ve kaburgaları tutar. Pnömoni sıklıkla yaşlı hastalarda fatal seyreder (56).

Enterik ateş etkeni olan Salmonella typhi ve Salmonella paratyphi sadece insanda kolonize olurlar. Bulaş sıklıkla insan dışkısı ile kontamine olmuş gıda veya su iledir. Enterik ateş tüm dünyada hala önemli bir halk sağlığı problemidir, yılda 12,5 milyon vaka bildirilmekte olup, endemik bölgelerde mortalite oranları % 12- 32'dir. ABD'de enterik ateşe bağlı ölüm oranları %1'den azdır (57). Salmonella typhi uzun, oldukça değişken inkübasyon süresine (1-6 hafta) sahiptir. Enterik ateş sistemik bir hastalık olup vakaların çoğunda yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik ve iştah kaybı ile kendini gösterir. Ateş 2-7 gün boyunca basamak tarzında yükselerek 40°C'ye çıkar ve spesifik antimikrobiyal tedavi yapılmaz ise 3-4 hafta karakteristik olarak ateş bu düzeyde kalır. Ateş ile karşılaştırıldığında nabız hızı nispeten yavaştır, bazı vakalarda ishal, bazılarında ise kabızlık gelişebilir (58).

Nonspesifik ateş ortaya çıkabildiği küçük çocuklarda hastalık daha hafif seyredebilir. Beş yaşından küçük çocuklar ve bebeklerde ishal daha sık olarak görülür. Erişkinlerde Enterik ateş karakteristik olarak ishale sebep olmaz. Abdominal hassasiyet, distansiyon ve ağrı tabloya eşlik edebilir. Hastalığın erken döneminde özellikle karın ve gövde de gül renginde lekeler (rose spot, % 30) görülebilir. Dalak sıklıkla büyür. Lökopeni görülür. Semptomlar genellikle 4 haftada sonlanır. Bilinç değişiklikleri, delirium ve stupor şiddetli vakalarda gelişebilir.

Kronik taşıyıcılık, Salmonella'ların dışkı veya idrarda bir yıl veya daha uzun süre bulunması durumudur. Taşıyıcılık 40-60 yaşlarda sıktır. Mikroorganizmanın başlıca yerleşim yeri safra yollarıdır. S. Typhi taşıyıcıları özellikle safra kesesinde anomali olanlarda yıllar boyunca dışkı ile çıkarılabilir.

Tedavi: Salmonella türlerin neden olduğu gastroenteritlerde antibiyotik tedavisi genellikle tavsiye edilmemektedir. Antibiyotik tedavisi ishal durumunun şiddetlenmesi yanı sıra taşıyıcılık durumunun uzamasına ve hastalığın tekrar nüks etmesine neden olmaktadır. Yaşlılarda (50 yaşın üzerinde) ve bir yaşın altındaki bebeklerde, kanser ve AIDS'li hastalarında, lenfoproliferatif hastalıkta, transplant alıcılarında, eklem ve kemik protezi uygulanarda, hemoglobinopatili, dejeneratif eklem hastalığı ve kalp kapak hastalığı olan vakalarda ve kortikosteroid kullananlarda 10-14 gün antibiyotik tedavisi verilmelidir (59).

Genel olarak tedavide TMP-SMZ, kinolonlar veya üçüncü kuşak sefalosporinler ilk tercih olmalıdır. Ama ülkemizde Salmonella türlerinde TMP-SMZ, kloramfenikol, ampisilin direnci başta olmakla birlikte siprofloksasin, seftazidim, seftriakson dirençleri bildirilmiştir (60).

Salmonella enfeksiyonu geçiren vakaların % 6 kadarı klinik iyileştikten sonrada ortalama üç ay boyunca gaitalarında mikroorganizmayı çıkarmaya devam ederler, % 0,2-0,6 oranında hastada ise taşıyıcılık bir yıldan fazla (kronik taşıyıcılık) sürer (61). S.typhi kronik taşıyıcıların safra keselerinde çoğalır, burada enfeksiyon odağının kendiliğinden kaybolması olanaksızdır. Taşıyıcılarda safra kesesi taşlarına sık olarak rastlanır. Schistosoma haematobium enfeksiyonu bulunan veya ürolityazisi olan kimselerde kronik üriner sistem taşıyıcılığı da görülebilir. Tedavide; oral amoksisilin/ampisillin kullanılır. Tıbbi tedaviyle düzelmez ve kolesistopati bulguları varsa kolesistektomi yapılmalıdır.

2.4.3. Escherichia Coli

E. coli Enterobacteriaceae ailesinde yer alır. Memeli hayvanlar ve kuşların normal barsak florasında bulunan, Gram negatif, laktozu fermente eden, fakültatif anaerob, sporsuz, çoğunlukla hareketli basillerdir. Hemen her zaman sağlıklı bireylerin barsak florasında bulunmakla birlikte, bazı suşlar barsak dışı ve barsak infeksiyonlarına sebep olabilir. E. Coli serotiplendirmesi genellikle O (somatik) ve H (flagellar) antijenlerine dayalıdır. 171 O antijeni ve 56 H antijeni tanımlanmıştır.

Enteropatojen olduğu düşünülen altı farklı E. Coli türü vardır. Bunlar; ETEC, EPEC, STEC, EAEC, DAEC ve EİEC'dir. Bu E. Coli türlerinde farklı epidemiyolojik özellikler ve klinik semptomlar tespit edilmiş.

1. Enterotoksijenik E. Coli (ETEC): Gelişmekte olan ülkelerde dehidratasyona yol açan süt çocukluğu ishalinin %10-30'nu ETEC oluşturur. İnkübasyon süresi kısadır ve gaita sulu kıvamdadır, kan, lökosit ve mukus içermez. Belirti ve bulgular, karın ağrısı, bulantı, kusma ve hafif ateştir. ETEC genelde anne sütünden sonra ek besin verilen küçük çocuklarda ve sık seyahat edenlerde ishal nedenidir (62).

2. Enteroinvazif E. Coli (EİEC): EİEC genetik, biyokimyasal ve klinik özellikleri ile Shigella spp'ye benzer (63). Gelişmekte olan ülkelerde EİEC endemik infeksiyonlara sebep olur ve ishallerin % 1-5'inden sorumludur (64). Gelişmiş ülkelerde EİEC nadirdir, gıda salgınları yapabilir. Klinik olarak EİEC enfeksiyonları ya bol sulu ishal ağırlıkta olan enterit ile ya da dışkıda mukus ve lökosit görülen, ateş, genel durum düşüklüğü, kramplar, tenesmus ve sıkışmanın eşlik ettiği bir dizanteri sendromu olarak ortaya çıkar. Semptomlar genellikle kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir.

3. Enterohemorajik E. Coli (EHEC): Enterohemorajik E. Coli suşları kanlı ishal ve hemolitik üremik sendroma (HÜS) neden olurlar. EHEC suşları lizojen bir bakteriyofaj tarafından kodlanan, VERO hücrelerine toksik etki gösteren, protein sentezini inhibe eden Shiga-toksin benzeri verotoksin salgırlar. En iyi bilinen EHEC serotipi O157:H7'dir (65).

1982 yılında O'Brien ve arkadaşlarının bu verotoksin ile *S. Dysenteriae* tip 1'in shiga toksini arasındaki yakın homolojiyi göstermesiyle, bu mikroorganizma literatüre "shiga benzeri toksin üreten *E. Coli* (STEC)" olarak geçmiştir (66). Toksin bir A ünitesinden ve ona bağlı birbirinin aynısı B ünitelerinden oluşan bir beş parçalı pentamerden meydana gelir. B ünitesi konak hücre üzerindeki bir glikosfingolipid reseptör olan globotriaosil seramide (Gb3) bağlanır ve etkilediği hücrede rRNA'nın protein sentezini durdurarak onun ölmesine yol açar.

EHEC, karın ağrısı ile beraber hafif başlayan sulu ishalden ağır seyreden kanlı diyareye kadar değişebilen klinik tablolar meydana getirebilir. Hemorajik kolitin en çarpıcı özelliği hemolitik üremik sendrom gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir komplikasyona yol açabilmesidir (67). *Escherichia coli* O157:H7 ve diğer STEC serotipleri çoğunlukla az pişmiş etlerin tüketilmesi ile insanlara bulaşır, çünkü bu bakteri sığırların ve diğer ot obur hayvanların sindirim kanalı normal florasında bulunur. Diğer bulaş yolları ise sosis, çiğ süt, klorlanmamış çeşme suyu, sulandırılmış elma şarabı ve çiğ sebzeler yoluyla dır. STEC'in kişiden kişiye fekal - oral bulaşı kolaydır, çünkü enfeksiyon dozu çok düşüktür (<200 cfu/ML); kişiden kişiye yayılma tarzında uzun süreli bakım veren merkezlerde, okullarda, kreşlerde ve kalabalık ailelerde salgınlar gözlenir (68; 69).

4. Enteropatojenik E. Coli (EPEC): EPEC enfeksiyonları tüm dünyada özellikle nozokomiyal yenidoğan ve infant ishal salgınlarında etkindir. EPEC enfeksiyonu büyük çocuk ve erişkinlerde nadir görülür. 1940 ile 1960 yılları arasında birçok gelişmiş ülkede çocuk yuvalarında infant ishal salgınlarında tespit edilmiş, fakat daha sonra sıklığı azalmıştır (70). Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla 2 yaş altı çocuklarda infantil ishalin önemli bir sebebi olarak varlığını sürdürmektedir (71). Sıcak, nemli yaz aylarında pik yapar. İnkübasyon periyodu 6-48 saat olup, kısadır. Yeni doğanlar ve küçük çocuklarda sıklıkla şiddetli, uzamış (14 gün veya daha uzun süren) ve kan içermeyen, mukuslu ishal ile birlikte kusma, karın ağrısı ve ateş görülür. Dışkılama sayısı artmış, yeşil ve yapışkan görünümde, genellikle kan ve lökosit içermeyen, gaita görülür. İshal şiddetli olup dehidratasyonla sonuçlanabilir. EPEC kronik ishalinin komplikasyonu olarak malabsorbsiyon, malnütrisyon, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir (72).

5. Enteroagregatif E.Coli (EAEC): EAEC suşları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sporadik ishal veya salgınlar yapabilir, çocuklarda kronik (14 günden uzun süren) ishal ile ilişkilidir. (73). Brezilya, Meksika, Hindistan, İran, Japonya, İngiltere, ABD gibi ülkelerde yapılan

çalışmalarda persistan ishallerde bütün ishal vakalarına göre EAEC daha sık tespit edilmiştir ve yapılan araştırmalarda EAEC'nin bebeklerde en sık görülen enteropatojenlerden biri olduğu bildirilmektedir (74; 75). İnkübasyon süresi ortalama 8-18 saattir. Tipik olarak kan ve lökosit içermeyen, sulu, mukoid sekretuar tipte ishale sebep olur, fakat persistan ve inflamatuvar seyir de görülebilir. Tabloya hafif ateş, karın ağrısı ve kusma eşlik edebilir. Epidemiyolojik çalışmalarda masif kanlı ishal EAEC ile infekte vakaların üçte birinde bildirilmiştir (76).

6. Diffüz Adherens E. Coli (DAEC): DAEC, çoğu çalışmada iki haftadan daha uzun süren endemik pediatrik ishal etkeni olarak saptanmıştır. F1845 fimbriya olarak bilinen fimbriyal yapısı ile Hep-2 hücrelerine diffüz olarak adherens (tutunma) gösterir (77). DAEC'e bağlı gelişen ishalin patogenezi hakkında ayrıntılı bilgiler sınırlıdır.

Enfeksiyon 1 ile 5 yaş arasında daha sık görülmektedir. Klinik olarak sulu, kansız ve fekal lökositlerin olmadığı ishale yol açar. Hep-2 hücrelerine diffüz adherens kalıbının gösterilmesi, DNA probları bakteriyi tanımlamada kullanılabilir (78).

Tanı: E. coli ishali tanısı, gaita kültüründe ve kültürün fenotipik ve genotipik tanımlanması ile konulur. Özellikle ishale neden olan E. coli'lerin tanımlanmasında immunoassay, moleküler tanı yöntemleri ve Hep-2 hücre adherans testi gibi spesifik testler kullanılır (79). EHEC hastalığa neden olan E. coli O157 için MacConkey agara ekim yapılmalı ve sorbitol-negatif koloniler serotiplendirilme için saklanmalıdır.

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

Tedavi ve Korunma: tedavinin asıl amacı sıvı elektrolit tedavisidir. STEC' e bağlı ishallerde tedavinin amacı gastrointestinal sistem bulgularını azaltmak, HÜS gibi hayati tehlike oluşturan komplikasyonların tedavi edilmesi ve hastalarla temas halinde olan kişilere enfeksiyonun bulaşmaması için önlemler almaktır. Belirtilere yönelik destek tedavisi ve antibiyotik tedavisi düşünülür. Korunmada en önemli yol hijyen kurallarına uymak ve güvenli gıda tüketimidir. EPEC ishallerinde, bütün ishallerde olduğu gibi sıvı - elektrolit tedavisi önemlidir.

EPEC enfeksiyonlarının hafif geçirilenlerinde antimikrobiyal tedaviye gerek duyulmaz. Antibiyotik tedavisi çoklu direnç gelişimine sebep olabilir. Kişiden kişiye bulaş el yıkama ile önlenir.

EPEC ishallerinde tedavinin amacı ORS ile hidrasyonun sağlanmasıdır. Entero patojenlerin duyarlılık gösterdiği antibiyotiklerin verilmesi bulguların seyrini durdurur.

EPEC ishallerinde de rehidrasyon tedavisi yapılmalıdır. EPEC enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin enfeksiyon süresini azalttığı düşünülmektedir ancak antibiyotik kullanımından önce EPEC saf dışı bırakılmalıdır.

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

2.4.4. Campylobacter

Campylobacter'ler Gram negatif, 0,2-0,9 µm genişliğinde ve 0,5-5 µm uzunluğunda, sarmal veya S şeklinde kıvrık basil görünümünde mikroorganizmalardır. C. Hominis istisna olarak kıvrık olmayıp düz görünümlü basil şeklindedir.

Campylobacterler çocukluk çağının gastroenteritlerinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli nedenlerindedir. İntestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonlar oluştururlar (80).

Bakteriyel kökenli diyarelerin yaklaşık % 15 kadarını oluşturur. Enfeksiyon kişiden kişiye yakın temasla ve kontamine olmuş su ve besinlerle bulaşır. Özellikle çiğ süt, mandıra ürünleri ve peynir önemli bir bulaşma nedenidir. Hayvanlar, özellikle kümes hayvanları ve sığırlar, genellikle yiyeceklerle bulaşan C. Jejuni rezervuarlarıdır (81).

Campylobacter'ler fekal-oral yolla bulaştıktan sonra duyarlı kişilerde barsak epiteline kolonizasyon ile akut lokalize inflamatuvar cevaba yol açarlar. Campylobacter'ler kontamine gıdaların yenilmesi ve suların içilmesi ile mide asitinden etkilenmeden barsaklara geçerler.

Barsaklardaki mikroorganizmalar penetrasyon yolu ile distal ileum ve kolon epitelini örten mukozaya kolonize olurlar. Barsak yüzeyine adezyonu gerçekleşen Campylobacter'ler, epitel hücrelerini yıkıma uğratarak ve toksin üretimi yaparak direkt yada konakçıda inflamatuvar bir reaksiyon oluşturarak indirekt yolla bağırsaklarda malabsorbsiyona neden olurlar (82).

Campylobacter enfeksiyonlarının ortaya çıkmasında, barsaklara ulaşan patojenlerin sayısı, enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın virülans faktörü ve konağın bağışıklık sistemi rol oynamaktadır (83). İnkübasyon süresi 1-7 gündür. Bu fark barsaklara ulaşan patojenlerin sayısı ile ters orantılıdır. Enfeksiyonların klinik tablosu ortalama 2-4 gün içinde ortaya çıkmaktadır.

Tanı: Gastroenteritli olgularda Campylobacter türlerinin izolasyonu için gaita ve rektal sürüntü örnekleri kullanılabilir (84). Gaita örneği alındıktan sonra iki saat içinde karanlık alan veya faz-kontrast mikroskobu ile incelendiğinde Campylobacter'lerin tipik küçük, sıçrayıcı hareketlerinin görülmesi ön tanıda yararlıdır. Bu test özellikle hastalığın akut fazında değerlidir. Aynı şekilde, gaita örneğinin Gram boyalı preparatında soluk pembe renkli, martı kanadı şeklinde bakterilerin görülmesi de hızlı tanı için önemlidir.

Direkt mikroskopi ile ilişkili bu yöntemlerin duyarlılığının % 50-75 olduğu belirtilmektedir. Campylobacter enteritlerinde olguların % 75'inde direkt mikroskobide eritrosit ve lökosit görüldüğü belirtilmektedir (85). Campylobacter'lerin izolasyonu için özel besiyerleri, mikroaerofilik şartlar ve ortamın ısısının uygun olması gerektirdiğinden rutin laboratuvarlarda üretilmeleri zordur. Kültür için seçici besiyerleri kullanılır ve mikroaerofilik şartlarda inkübe edilir. Gaita örneklerinden Campylobacter izolasyonu için çeşitli selektif besiyerleri geliştirilmiştir ve flora bakterilerinin üremelerini engellemek amacıyla besiyerlerinin içine antibiyotikli katkı maddesi eklenmektedir. Campylobacter'ler tanılamada gaita kültürü ve identifikasyon için yapılacak fenotipik testler hem zaman alıcı olması hem de özel koşul gerektirmeleri ve fenotipik değişime açık olmalarından dolayı dezavantajlıdır.

Campylobacter türlerinin tanısında fenotipik testlerin dezavantajından dolayı moleküler teknikler de kullanılabilir (86). Moleküler teknikler içinde multipleks-PCR, nükleik asit çoğaltma yöntemini (NAA) baz alan PCR/RestrictionFragmentLengthPolymorphism (RFLP), AFLP, mikroarray ile DNA dizi analizi ve PCR-hibridizasyon yöntemleri gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır (87).

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

2.4.5. Yersinia Enterocolitica

Yersinia enterocolitica git gide enterik patojenler arasında daha sık yer almaktadır. Avrupada'dan daha fazla bildirilmektedir. Ülkemizde çok düşük oranda izole edildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yersinia enterocolitica gram negatif kokobasildir. Yersinia enteriti sporadik vakalar halinde görülür ve çocuklarda erişkinlere göre daha sık rastlanır (89).

Y. enterocolitica yiyecek, su, hayvanlarla temas ve kontamine kan ürünleri ile insanlara geçmektedir. Olgular soğuk aylarda, küçük yaştaki kişilerde ve erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. Enfeksiyonların çoğu 7 yaşından küçük çocuklarda olup, bunların çoğunluğu da 1 yaşından küçük çocuklardır. Y. Enterocolitica'nın doğal rezervuarları domuzlar, kemirgenler, tavşanlar, koyunlar, sığırlar olup majör hayvan rezervuarını ise domuzlar oluşturmaktadır. Y. Enterocolitica daha serin iklimlerde daha sık izole edilmektedir ve kış aylarında yaza göre daha sık görülür. Kuluçka süresi genellikle 4-6 gün olmak üzere, 1-14 gündür (90). Hemakromatoz, talasemi ve orak hücre hastalığı gibi aşırı demir yükünün bulunduğu hastaların Yersinia enfeksiyonu riski fazladır.

Y. Enterocolitica'lar barsak lümeninde terminal ileumda Peyer plakların üzerinde çok sayıda bulunan M hücreleri aracılığıyla lamina probriaya geçerler. Patojen Peyer plaklarını tutup, burada mikroapseler, epitelde ülserasyon, inflamatuvar reaksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Daha sonra enfeksiyon lenf nodlarına yayılır; apse oluşumu sonucu gelişen karın ağrısı akut apandisit ile karışabilir. Çocuklarda kanlı, sulu ishal yapan inflamatuvar enterit tablosu gelişir (91).

Hastalık en sık ishal, ateş ve karın ağrısı ile birlikte enterokolit şeklinde oluşur. Akut enterit küçük çocuklarda daha yaygın iken, apandisiti taklit edebilen mezenterik lenfadenit ise

daha büyük çocuklarla ergenlerde bulunabilir. Dışkı sulu olabilir ve lökosit, nadiren de belirgin kan ve mukus içerebilir. *Y. enterocolitica* septisemisi daha seyrek ve en sık bebeklerde (<3 aylık) ve bağışıklığı zayıflamış kişilerde bulunur. Reaktif komplikasyonlar eritema nodozum, artrit ve üveit döküntü sendromundan HLA-B27 ile ilişkili olarak oluşur ve kızlarda yaygın olabilir.

Tedavisinde rutin antibiyotik kullanımı önerilmez. Antibiyotikler enterokolitli bağışık sistemi bozuk hastalarda, septisemisi olan hastalarda, şiddetli intestinal infeksiyonu olanlarda kullanılmalıdır. *Y. enterocolitica* penisilin, ampisilin, birinci kuşak sefalosporinlere genellikle dirençli iken birçok antibiyotikle ise başarılı bir şekilde tedavi etmek mümkündür (92). Etken; aminoglikozidler, sefotaksim, tetrasiklin (genellikle 8 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir), kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlıdır.

2.4.6. Vibrio Cholera

Vibrio cinsi içinde en önemli tür *V. cholerae*'dir. *V. cholerae* fakültatif anaerob, tek flajelli, düz, kıvrık veya virgül şekilli gram negatif bir basildir. *V.cholerae* O1, *V.cholerae* O139 ve *V.cholerae* non-O1 olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Klasik kolera *V.cholerae* O1'in Klasik ve El Tor olarak isimlendirilen iki farklı biyotipi ve *V.cholerae* O139 tarafından oluşturulur. Hindistan ve Bangladeş gibi belli yörelerde endemik olarak bulunan, kimi zaman da ciddi epidemilere, hatta pandemilere sebep olan önemli bir sekreteruar ishal etkenidir.

V. cholera'nın rezervuarları insanlardır. Bulaş kirli su ve su ürünleri ile ya da çiğ yenen sebze ve meyveler ile olur. Mide asitini geçebilen basiller musinaz salgısı ile mukoza engelini aşarak ince barsakta enterositlere adherens faktörü ile tutunur, kolonize olur. Kolera toksini 5 adet bağlı B ünitesi ve bir aktif A ünitesinden oluşur. B üniteleri ince barsak epitel hücrelerindeki GM1 gangliyozyd reseptörlerine bağlanmadan sorumludur. Bağlanma sonrası A ünitesi hücre içine girerek adenilat siklazı uyarır ve patogenetik kaskadı başlatır. Siklik adenozin monofosfat (c AMP)' taki artış kript hücrelerinde klor sekresyonunun artmasına ve bu da mikrovilluslar tarafından sodyum ve klor emiliminin engellenmesine yol açar.

Bir-üç günlük inkübasyon periyodundan sonra kolera toksinleri ile ani başlayan şiddetli ishale seyreder. Kolera gastroenteritinde çok sayıda, bol sulu, ağrısız, kokusuz ve pirinç suyu

görünümünde ishal tipiktir. Hızla ciddi sıvı ve elektrolit kaybına yol açarlar ve tedavi edilmez ise ölümlerle sonuçlanabilir.

V. parahaemolyticus, Asya’da besinle ilişkili gastrointestinal enfeksiyon etkenleri başında gelir, genellikle çiğ balık veya kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi ile ilişkilidir. ABD’de klinik örneklerden en sık izole edilen Vibrio türüdür. İshal, bulantı, kusma, karında kramp, hafif ateş ve titreme ile seyreden gastroenterite sebep olur. İshal sıklıkla suludur, nadiren kanlı olabilir. Ciddi dehidratasyon nadirdir.

Tanı: V.cholerae’nın üretilmesi altın standarttır. Tedavinin başlatılması için kesin tanı konması şart olmasa da epidemiyolojik sürveyans için labotatuvar doğrulama gerekir. V.cholerae dışkı, kusma ya da rektal sürüntü örneğinde üretilebilir. Kültür için normal flora üremesi inhibe eden seçici besiyeri Tiyosülfat Sitrat safra asitleri sükröz (TCBS) agar kullanılır.

Tedavi: Koleralı bir hastanın tedavisinin başarılı olması ancak kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin tekrar sağlanması ile mümkündür. Tedavide doksisiklin, tetrasiklin, eritromisin kullanılabilir. WHO’nun önerisine göre, kolera şüpheli bir hastada yapılacak olanlar sırasıyla şöyledir (91).

1. Dehidratasyonun değerlendirilmesi
2. Rehidratasyonun sağlanması ve hidrasyon durumunun değerlendirilmesi.
3. Hidrasyona devam edilmesi: İshal durana kadar kaybedilen sıvının yerine konması
4. Oral antibiyotik tedavisi
5. Hastaların ağızdan beslenmesi

2.5. Antibiyotikle İlişkili İshal

Antibiyotikle ilişkili ishal; antibiyotik tedavisinin komplikasyonları içinde en sık görülenler arasındadır. Daha nadir görülen antibiyotikle ilişkili kolit ise en ciddi komplikasyondur. Antibiyotik ilişkili ishaller çoğunlukla kendi kendini sınırlayabilen hastalıklar olmasına karşın kolit daha ciddi bir tablodur. İshal tanımından farklı olarak antibiyotik kullanımından sonra günde üçten fazla sulu, civik dışkılama, antibiyotiğe bağlı ishal olarak tanımlanabilir. Antibiyotiğe bağlı ishallerin % 15-25’inde etken Clostridium difficile’dir, bunların bir kısmında enfeksiyon kendini

sınırlayan ishal şeklinde seyrederken bir kısmında psödomembranöz kolite kadar gidebilmektedir. Psödomembranöz formun % 99'undan C. difficile sorumludur (93).

Clostridium difficile gram-pozitif, spor oluşturan anaerobik bir basildir. C.difficile ilk kez 1935 yılında sağlıklı bebeklerin dışkı florasından izole edilmiş ve izolasyonun zor olmasından dolayı Bacillus difficilis olarak isimlendirilmiştir. C.difficile'nin en önemli özelliklerinden biri ısı ve kuruluğa karşı dirençli spor oluşturmaları ve bu formların hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmesidir (94). Spor formları hastanelerde kolayca yayılabilmekte ve uzun dönem bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilmektedir (95).

C.difficile enfeksiyonlarında temel virülans faktörleri geniş klostridial sitotoksin ailesinin iki üyesi olan toksin A (enterotoksin) ve toksin B (sitotoksin)'dir. Her iki toksin de potansiyel sitotoksik aktivite gösterir. Her iki toksin de hücre membranlarına bağlanıp nekroz, hemoraji ve inflamasyona sebep olurlar toksin etkisi ile harap olan mukoza hücrelerinin sıvı absorpsiyonunu kontrol edilemez. İnsan izolatlarının % 25'inde toksin üretmezler, bu nedenle bakterinin hastalıklardan sorumlu olduğunu söylemek için izolasyon yeterli değildir; bakterinin toksijenik olduğunu göstermek gerekir (96).

C.difficile enfeksiyonunun gelişiminde ileri yaş, hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Özellikle klindamisin, geniş spektrumlu sefalosporin veya florokinolon grubu antibiyotiklerin kullanılması bunların içinde en önemli olanlarıdır. Kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak mikroorganizmaların bir yarış halinde bulunduğu kolon florasının yapısı bozulmakta, diğer anaerobik bakteriler ortamdaki uzaklaştırılmakta ve baskın hale geçen C.difficile sporları vejetatif forma geçerek toksin salgılamaktadır (97).

Hastalık asemptomatik kolonizasyondan, orta derece ishal, fulminant kolit kadar giden klinik tablolar ile kendini gösterebilmektedir (98). Batında hafif hassasiyet, dışkı mikroskopisinde lökosit ve eritrosit görülebilmektedir. Bulantı, kusma, ateş, kırgınlık, dehidratasyon, lökositöz saptanabilmektedir.

Hospitalizasyondan 72 saat sonra diyare gelişen ya da son iki ay içerisinde antibiyotik kullanılmış olan ishallerde C. difficile ile ilişkili hastalık düşünülmeli ve buna yönelik

incelemeler yapılmalıdır. Laboratuvar tanısı dışkıda C.difficile toksininin gösterilmesiyle konur (99).

Tedavide en önemli yaklaşım hastalığa neden olduğu düşünülen antibiyotiğin kesilmesidir. Bir hastada, antibiyotik kullanımı sırasında C. difficile ile ilişkili diyare gelişirse, antibiyotik tedavisi kesilmeli ya da düşük riskli antibiyotiklerden biri ile değiştirilmelidir. Ağır seyirli olgularda ve antibiyotiğe devam zorunluluğu olduğunda C. difficile'ye yönelik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Kullanımı önerilen antibiyotikler, vankomisin ve metranidazoldür (100). C.difficile enfeksiyonu tedavisinde antibiyotiklere alternatif olarak probiyotikler, intestinal mikrobiyal flora transferi gibi tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. Probiyotiklerin kullanılmasının özellikle kolon florasının dengesini sağlayarak C.difficile enfeksiyonu önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Fekal transplantasyon da, alternatif tedavi yaklaşımı olarak yine kolon florasını tamir etmek amacıyla sağlıklı vericilerden alınarak uygulanmaktadır (101).

2.6. Paraziter Gastroenteritler

2.6.1 Giardia lamblia

Giardia türleri, dünyada yaygın olarak görülen, özellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda endemik ve epidemik diyarelere neden olan bir intestinal protozondur (102).

G. intestinalis; G. lamblia, G. duodenalis olarak da bilinir. Yaşam döngüsü 2 aşamadan oluşur; trofozoidler ve kistler. Giadriya 10-100 kadar az sayıda kistin yutulması ile insanları enfekte eder. Yutulan her kist duedonumda 2 trofozoit oluşturur. Trofozoitler duedonum ve proksimal jejunum lümeninde kolonize olur, barsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarına bağlanır ve çoğalır. Trofozoidin uzunluğu 10-20 µm ve genişliği 5-15 µm'dir. Giardiya trofozoidleri önde 2 oval çekirdek, büyük bir ventral disk, arkada kavisli median bir gövde ve 4 çift flagellaya sahiptir. Trofozoitler intestinal sistemden geçerken 4 çekirdek içeren oval kistlere dönüşürler. Kistler enfekte kişilerin dışkısıyla yayılır ve suda 2 ay kadar uzun süre boyunca canlı kalabilir.

Epidemiyoloji: giardiyaz hastalığı tüm dünyada yaygınlık gösterir. Gelişmiş ülkelerde hastalığın prevalansı nadir olarak % 7'yi aşarken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 25-30'u

bulmaktadır. Kontamine su kaynakları salgınları tetikler. G. lamblia kistleri klorlanma ve ultraviyole ile dezenfeksiyona nispeten direnç gösterir. Gaita yoluyla kistin vücuttan çıkma süresi değişkenlik gösterir, bazen aylarca sürebilir. Enfekte kişiler, kistleri gaita yoluyla çıkarmaya devam ettikleri sürece bulaşıcılık olasılığı vardır. İnkübasyon periyodu 1-4 haftadır (103).

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

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

Epitel hücreleri üzerine yerleşen parazit yağ, yağda eriyen vitaminlerin ve diğer besin maddelerin emilimini engeller (vitamin A, vitamin B12, folik asit, glikoz, laktoz emilimi). Villuslarda kısalma meydana gelir. Toksik-allerjik etkiler oluşur. Duodenumda yapısal bozukluk, safra yollarında inflamasyon ve sarılık gelişebilir (104).

Klinik: G. intestinalis ve konak arasındaki etkileşime bağlı olarak klinik bulgular geniş bir yelpazede ortaya çıkar. Asemptomatik, akut enfeksiyöz ishal veya gelişme geriliği, abdominal ağrı ve kramplar gibi dirençli gastrointestinal sistem semptomları ile kronik ishal görülebilir. Çoğu G. intestinalis'in enfeksiyonları hem çocuk hem erişkinde aseptomatiktir.

Semptomatik enfeksiyonlar çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Çoğu semptomatik hastada kısa süren düşük dereceli ateş ile birlikte veya ateşsiz, bulantı ve iştahsızlığın olduğu akut ishelli dönem görülür. Hastaların ufak bir kısmında ishal, abdominal distansiyon ve kramplar, şişkinlik, yorgunluk, gaz, bulantı, iştahsızlık ve kilo kaybı görülür. Diyare başlangıçta

bol ve suludur, sonra mukuslu, yağlı (steatore) ve kötü kokulu hale gelir. Kan ve müküs içermez (105).

Tanı: makroskopik olarak gaita örneği yumuşak, pis kokulu, camcı macunu görüntüsünde veya tamamen normal kıvamdadır. Giardiyazlı hastaların şekilli gaitalarında parazitlerin kist formu, ishallerin olguların gaitalarında ise trofozoit formunun direkt mikroskopide görülmesiyle kesin tanı koyulabilir. Bu nedenle mikroskopik inceleme rutin tanıda önemlidir. Ancak hastaların gaitalarında düzenli olarak giardia görülmediğinden ardışık gaita incelemesi önerilmektedir. Lügolle hazırlanmış preparatlarda kistlerin iç yapısı daha belirginleşir. Duodenal aspirat incelemesi tanıda faydalıdır. Bu amaçla Enterotest uygulanabilir. İndirekt tanıda immuno diffüzyon, IFAT ve ELISA'dan yararlanılarak antikor araştırılabilir (105; 106).

Tedavi: Giardiya bağlı akut ishalleri çocuklar tedavi edilmelidir. Ek olarak gelişme geriliği gözlenen, malabsorbsiyonu olan veya kronik ishal gibi gastrointestinal semptomları olan çocuklar da tedavi edilmelidir. Aseptomatik olup kist saçanlar genellikle tedavi edilmemektedir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Tinidazol ve Nitazoksamidi Giardiya tedavisi için onaylamıştır. Metronidazol FDA tarafından hiç onay almamıştır ancak etkinliği yüksektir (107).

2.6.2. Entamoeba Histolytica

E. histolytica'nın sebep olduğu amibiyazis, paraziter bir enfeksiyondur ve bütün dünyada yaygın olarak görülür. Tropikal ve subtropikal bölgeler başta olmak üzere bütün dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (108). E. histolytica, insanlarda özellikle kalın bağırsağın çeperine girerek enfeksiyon oluşturur, bazende karaciğer, akciğer, beyin gibi diğer organlarda abseler oluşturur. E. histolytica'nın morfolojik olarak ayırt edilemeyen ve apatojen olduğu bir varyantı olan E. dispar'ın gerçekte E. histolytica'dan çok daha sık görüldüğü bildirilmekle (109).

E. histolytica'nın yaşam döngüsünde; trofozoit, prekist, kist, metakist ve metakistik trofozoit olmak üzere beş gelişim formu vardır. Trofozoit, büyüklüğü 10-60 µm arasında, ortalama 25 µm, olup şeffaf olan ektoplazması aniden çıkan eldiven parmağı şeklinde uzun psödopodlar oluşturur. Çekirdek ancak boyalı preparatlarda görülebilir. Trofozoitler bölünme, çoğalma ve invazyondan sorumludurlar. Kist şekillerinin büyüklükleri ortalama 12-15 µm arasındadır. Kitin

içeren bir duvarla çevrilidir. Kistler dört çekirdekli olup glikojen ve kromatoid içerirler. Vejetatif şekilleri dakikalar-saatler içinde ölebilirler. Kesin konak insandır. Ara konağı yoktur.

Epidemiyoloji: E. histolytica enfeksiyonları bütün dünyada görülen çok yaygın bir enfeksiyondur. Bulaş yolu fekal-oraldır. İnsan rezervuarıdır. Bulaş için en önemli kaynak asemptomatik taşıyıcı insanlardır. Şekli dışkıyla etrafa saçılan kistler, vücuda girip yutulduktan sonra alkali ince barsak ortamında açılır ve kolonu enfekte eden trofozoitleri oluşturur. İnkübasyon periyodu 1-4 hafta arasındadır. Enfekte olan hastalar tedavi edilmezse kist çıkarmaları bazen senelerce devam edebilir.

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

E. histolytica trofozoitleri en çok kalın bağırsağa yerleşir. Besinlerle alınan kistler bağırsakta açılarak trofozoit forma geçerler. Kalın bağırsağa yerleşirken, mukoza kriptlerini istila ederek eritrositlerle beslenirler ve ülserler oluştururlar. Bağırsak duvarının ülserasyonu, amibik dizanteri klinik tablosuna neden olur. Trofozoitler kan yolu ile karaciğer, akciğer, safra kesesi, deri, plevra, beyin, idrar yolları ve üreme organlarına giderek yerleşir ve bu organlarda apse oluşumuna yol açabilirler (110).

Klinik Bulgular: çoğu zaman sulu gaita şeklinde başlayan amipli dizanteri olgularında invazyon gerçekleşirse, karın ağrısı, tenesmus ve kanlı ishal görülür. Gaitada eritrosit görülür, fakat trofozoitler lökositleri parçaladıkları için genel olarak çok fazla lökosit görülmez. Kolonda ilerleyici tutulma, toksik megakolon, fulminan kolit, kolon ve perianal bölge ülserasyonu ve nadiren de perforasyonlara yol açabilir (111).

Tanı: Amibiyazın tanısı laboratuvar incelemesine dayanır. Patojen olan ve olmayan türlerin ve tiplerin ayrımı tedavi ve hastalık kontrolü ile ilgili uygulamaları yakından ilgilendirdiği için barsak amibiyazının laboratuvar tanısı özellik arz eder. Ne yazık ki basit ve ekonomik olması nedeniyle yaygın bir şekilde uygulanan nativ-Lugol direkt mikroskopinin tek başına tanısal değeri yoktur (patojen olan ve olmayan tiplerin ayrımının yapılması mümkün olmadığı için). Direkt

mikroskopiye dayalı olarak rapor edilmiş sonuçlar çok büyük olasılıkla hem hasta tedavisini hem de hastalık kontrolüne yönelik çalışmaları hatalı yönlendirmektedir (112; 113). Tanıda asgari kriter, taze dışkı örneğinin trikrom yöntemi ile boyanmış yaymalarında eritrositleri fagosite etmiş amip trofozoitlerinin gözlenmesidir. Trofozoit sitoplazması içinde eritrosit görülmesi E.histolytica için tanı koydurucu özelliştir ve 'trikrom boyalı preparatta eritrosit içeren E.histolytica trofozoitleri gözlendi' şeklinde rapor edilir. Eğer trofozoitler morfolojik olarak benziyor ancak eritrosit gözlenmiyorsa 'E.histolytica/E.dispar' olarak rapor edilir (114). E.histolytica/E.dispar ayırımının yapılamadığı durumda (ideal olarak da her iki durumda) tanı dışkıda özgül E.histolytica antijenini saptayan ELISA testi ile konur. Monoklonal antikörlerin kullanımına dayalı kitlerin E.histolytica enfeksiyonlarının E.dispar'dan ayırımının yapılmasında duyarlılık ve özgüllüklerinin ileri düzeyde gelişmiş olduğu kabul edilmektedir. Piyasada E.histolytica antijenlerini dışkıda saptayabilen ancak E.dispar enfeksiyonundan ayırt edemeyen kitlerin de olduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle laboratuvarın özgül olarak patojen E.histolytica enfeksiyonunu saptayan bir kit ile çalıştığından emin olması gerekir (115). Kullanım kolaylığı, pratik ve genelde ekonomik olmaları nedeniyle taze dışkı örneklerinde E. Histolytica'nın antijenlerini saptamaya yönelik ELISA gibi testler hali hazırda sürekli geliştirilen yöntemlerdir. Bazı çalışmalarda bu testlerde de tanısız sıkıntılar olduğu, yeni ve eski enfeksiyonun ayırımında sorun yaşandığı ve E.dispar ile yalancı pozitiflik verebildiği de rapor edilmiştir

E.histolytica klinik örneklerin kültürlerinden de izole edilebilir. Dışkı, rektal biyopsi ve karaciğer apse materyalleri kullanılarak yapılan E. histolytica kültür yöntemleri 80 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Ksenik olarak, Robinson, TYSGM-9 (Diamond) besiyeri, Boeck ve Drobohlav'ın Locke-Egg-Serum (LES) besiyeri, Dobell besiyeri, aksenik olarak ise TYI-S 33, YI-S ve LYI-S 2 en sık kullanılan besiyerleridir. Zahmetli ve maliyetli olması, zaman alması, kontaminasyon riskinin yüksekliği (özellikle Blastocystis spp ve Entamoeba coli), duyarlılığının ise hayli düşük olması gibi nedenlerle „altın standart“ olarak kabul edilen kültür yöntemi günümüzde laboratuvarlarda yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Ayrıca referans laboratuvarlarda bile başarı oranı %50-70 oranındadır (116). Kültür-zimodemi ile patojen-non patojen ayırımı mümkündür, ancak pratik olmaması ve kontaminasyon nedeniyle yaygın kullanılmamaktadırlar (4). Antikor saptamaya yönelik serolojik testler (ELISA, IHA, kompleman fiksasyon, IFA, lateks aglütinasyon, immünoelektroforez test) ise bağırsak dışı tutulum olan (ör., karaciğer amibiyazı) hastalarda oldukça yararlı testlerdir. Antikor saptamaya yönelik ELISA testi, bağırsak dışı amibiyaz vakalarının %95'inde, aktif bağırsak enfeksiyonlu hastaların %70'inde ve

E. histolytica kistleri taşıyan asemptomatik bireylerin %10'unda E. histolytica için özgül antikorları saptayabilmektedir. Başarılı bir tedaviye rağmen özgül antikorlar yıllarca pozitif kalabilir, bu nedenle antikorların varlığı akut ya da kronik enfeksiyonu ayırt edemez (115) Uygulama kolaylığı ve tarama testi olarak kullanılma gibi avantajları bulunan hızlı tanı testlerinin ise gerek maliyet açısından gerekse de duyarlılık ve özgüllük ile ilgili sıkıntıları vardır. Amibiyaz tanısı için geliştirilen „dipstick“ testlerin sonuçları ilk planda umut verici görünse de duyarlılığı ELISA ve PCR'a göre oldukça düşüktür. Dışkıda Giardia intestinalis, E.histolytica/E.dispar ve Cryptosporidium parvum'un antijenlerinin aynı anda tespitine dayanan bir hızlı tanı kiti de geliştirilmiştir. Hızlı ve taze/donmuş dışkı örneklerinde çalışılabilme kolaylığı olmakla birlikte, maliyetinin yüksek oluşu ve E.histolytica'yı ayırt edememesi dezavantajları arasındadır.

Amibiyaz tanısında moleküler yöntemler; klinik örneklerde genetik materyali saptamaya ve E.histolytica'nın genotiplendirmesine yönelik yöntemler olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Tanıda ve epidemiyolojik prevalansın değerlendirilmesinde uygulama olanakları bulunan moleküler yöntemler (konvansiyonel PCR, multipleks PCR, gerçek zamanlı PCR vb.), E.histolytica'nın tanımlanmasında yüksek duyarlılıkta ve özgüllükte sonuçlar verirler. Geleneksel yöntemlerle konan tanının doğrulanması ve tür tayini çalışmalarında, moleküler yöntemlerin ELISA'ya karşı üstünlükleri göz ardı edilemez. Dışkı örneklerinde E. histolytica antijeni saptayan ELISA ya da DNA saptama testleri kesin tanı için şimdilik en bilimsel seçeneklerdir. Gerçek-zamanlı PCR en duyarlı yöntemdir. Amebiyazisli hastaların laboratuvar tanısında, yöntemlerin mümkün olabildiğince kombine olarak kullanılması ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin en uygun yaklaşım olacaktır.

Tedavi ve Korunma: amöbiyazın tedavisinde kist, trofozoit veya hem kist hemde trofozoit formlarına etkili olan antiparaziter ilaçlar kullanılmaktadır. Çocuk yaş grubu hastalarda metranidazol 50 mg/kg/gün, ornidazol ise 25 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Semptomlu olgularda tedaviye trimetoprim-sulfametaksazol eklenmektedir (10-50 mg/kg/gün). E. histolitika'nın asemptomatik kolonizasyonu gelecekte invaziv hastalık gelişimi için risk faktörüdür. Bu nedenle etkilenen bireyler luminal ajanlarla güvenli tedavi edilebilirler (İodoquinol, paromomoycin, diloxanide furoate) (117).

Amebiyaz bildirimini zorunlu bulaşıcı hastalıklardandır. Hasta ve kist taşıyıcıları tedavi edilmeli, gaitanın kontrolü, kişisel hijyen, içme ve kullanma sularını bulaştan korumak başlıca korunma tedbirleridir (110).

2.6.3. Cryptosporidium

Çocuklarda oldukça sık ishale neden olan bu parazit, daha çok süt çocuklarında ve immün yetersizliği olanlarda ağır tablo yaratırken, diğer çocuklarda genellikle subklinik olarak seyreder. Direk temasla ya da enfekte su ve gıdalarla bulaşabilir. Sulu, kan ve lökosit içermeyen bir dışkı söz konusudur. Karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı olabilir. Dışkının mikroskopik incelenmesinde ookistlerin görülmesi ile tanı konulur (118).

2.6.4. İshalde Laboratuvar Tanısı

Akut ishal olgularında laboratuvar tetkikleri çoğu zaman gerekli olmayıp, ishal etkeninin saptanması ve tedavinin düzenlenmesinde yardımcıdır (119; 120). Tedavinin ana basamakları rehidratasyon ve destekleyici tedavi olduğundan spesifik ajanın belirlenmesi çoğu zaman gerekmez.

Literatürde akut gastroenteritlerin tanı ve tedavisi için iyi belirlenmiş akış şemaları mevcuttur (121; 122; 123). ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), ESPID (European Society of Paediatric Infectious Diseases), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), AAP (American Academy of Pediatrics) akış şemaları incelendiğinde tanı için laboratuvar tetkiklerinin rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (121; 122).

2.6.5. Rutin Laboratuvar Tetkikleri

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

NICE akış şemasında kan gazı ve biyokimyasal değerlerin, şok, damar içi sıvı tedavisi gereken durumlarda veya nöbet gibi elektrolit düzensizliği düşündürülen bulgular varlığında çalışılması önerilmektedir (122; 124). ESPGHAN ve ESPID akış şemalarında ise %5'in üzerinde dehidratasyon (orta ve ağır dehidratasyon) varlığında serum bikarbonat seviyesinin tayini tavsiye edilmektedir. Serum elektrolitlerinin ise rutin olarak istenmesi önerilmeyip, öykü ve fizik muayenesi ile uyumsuz orta derece dehidrate hastalar ile tüm ağır derece dehidrate hastalarda çalışılması önerilmektedir (122; 124).

2.6.5.1. Gaitanın Makroskopik ve Mikroskopik İncelenmesi

Mümkünse dışkı makroskopik olarak mutlaka görülmelidir. Dışkının mikroskopik incelemesi ve dışkı kültürünün kanlı ve/veya mukuslu ishalde, immün yetmezlikli hastada ve 14 günden uzun süren ishalde yapılması önerilmektedir (122; 124).

ESPGHAN ve ESPID akış şemalarında rutin dışkı çalışmasına genellikle ihtiyaç olmadığı vurgulanmaktadır. NICE akış şemasında da öneriler benzer olup rutin dışkı çalışması gerekli görülmemektedir. Kan ve/veya mukuslu dışkılama, sepsis şüphesi, immün yetmezlikli hasta varlığında dışkı çalışması önerilmektedir (122; 124).

Rektal sürüntü veya gaita yaymasının % 1'lik sulu fuksin ile boyanması halinde S, C veya martı kanadı şeklinde bakterilerin görülmesi C. jejuni gastroenteriti için bir ipucu olabilir. (125)

Gaitada lökosit varsa, etken barsak duvarına invazyon ile hastalık yapan bir bakteri (EIEC, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia türleri) olabilir. C. difficile'ye bağlı kolit olgularında % 50 gaitada lökosit görülür (126).

Gaitada lökosit yoksa, viral gastroenteritler, enterotoksijenik bakteriyel ishaller (ETEC, V. cholerae) ve paraziter ishaller düşünülür. Salmonella taşıyıcılarının gaitasında da lökosit görülmez (127).

Gaita Kültürü: Enfeksiyöz ishallerden sorumlu olan birçok bakterinin gaitadan izolasyonu için özel besiyerlerinin kullanılması gerekir. Kültür için alınan örnekler uygun ortamlarda taşınmalı ve mümkünse hemen çalışılmalıdır.

Rutin kültürlerde genel olarak Shigella, Salmonella, Campylobacter ve Yersinia patojenleri araştırılır. Gaita kültürü özel durumlarda başka mikroorganizmaları araştırmaya yönelik de yapılır (128). Örneğin bir toplu besin zehirlenmesinde hastalarda kanlı diyare varsa E. coli O157:H7 için; salgın zamanı veya endemik yere seyahat ve deniz ürünü ile besin zehirlenmesi söz konusu ise V. cholera için kültür yapılır.

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

2.7. İshalde tedavi

Akut ishal tedavisinin temel amacı kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konulmasıdır. İshalli, ama dehidrate olmayan, çocuklar yaşına uygun diyetle beslenmeye devam edilmeli, çocuğun sıvı alımı su, çorba, ayran, pirinç suyu, taze sıkılmış meyve suyu gibi içeceklerle arttırılmalıdır. Dehidrate hastalarda ise sıvı kaybı yerine konulduktan sonra yaşına uygun diyet tekrar başlanılmalıdır. Diyet içeriğine pirinç, mısır, patates, yoğurt, muz, sebze püreleri, yağsız et, buğday ve diğer tahıl ürünlerinin katılması önerilmektedir. Yağlı yiyecek ve basit şekerlerden kaçınılmalıdır (129; 120). NICE akış şemasında dehidratasyon riskini arttırabileceğinden, hazır meyve suları ve karbonatlı içecekler önerilmemektedir (122; 124). Kusmayı engellemek için besinler az miktarda, ama daha sık aralarla verilmelidir. Anne sütü alan bebeklerde emzirme sıklaştırılmalı, anne sütü almıyorsa her zamanki mamasına devam edilmeli, az miktarda ve sık aralıklarla beslenmenin devamı sağlanmalıdır. Etkin beslenmeyi devam edilmesi bağırsak epitelinin daha çabuk iyileşmesine katkıda bulunarak ishali durmasını kolaylaştırmaktadır.

Hafif ve orta dereceli dehidratasyonların tedavisinde oral rehidratasyon (ORS) kullanılabilir. ESPGHAN, ESPID, NICE, akış şemalarında özellikle pirinçli ORS gibi düşük osmolariteli ORS'lerin dehidratasyondan korunma amacıyla kullanılabileceği belirtilmektedir

(111; 113; 119). Glukozlu ORS ozmolaritesi 310 mOsm/lt olup içeriğinde 90 meq/lt sodyum, 20 meq/lt potasyum, 80 meq/lt klor, 30 meq/lt sitrat, 20 gram/lt glukoz bulunur. Rehidratasyon sıvısının, hafif dereceli dehidratasyonda 50 ml/kg, orta dereceli dehidratasyonda 100 ml/kg'dan verilmesi önerilmektedir (119). Bu miktarlar 4-6 saat içinde 1-2 dakikada bir tatlı kaşığı olacak şekilde verilmelidir. Çocuk kusarsa 10 dakika beklenir, yeniden daha yavaş ve az miktarda olacak şekilde ORS denenebilir. Gerekirse ORS nazogastrik sonda ile damla - damla verilebilir. Ön görülen rehidratasyon işlemi bitince hastanın hidrasyon durumu tekrar değerlendirilerek, tedavisinin devamına karar verilir (113).

Tablo-3: Dehidratasyonun klinik sınıflaması (DSÖ)

Değerlendirme	Hafif Dehidratasyon	Orta Dehidratasyon	Ağır Dehidratasyon
Ağırlık kaybı % 'si.	% 3-5	% 6-10	% >10
Deri elastitesi	Normal	Azalmış	Çok azalmış
Ağız mukozası	Hafif kuru	Çok kuru	Çatlamış
Göz yaşı	Hafif azalmış	Yok	Yok
Fontanel	Normal/hafif çökük	Çökük	Çökük
Kalp hızı	Normal/hafif artmış	Artmış	Belirgin taşikardi
Kan basıncı	Normal	Hafif düşmüş	Azalmış
İdrar çıkışı	Azalmış	Oligüri	Oligüri/anüri
Bilinç düzeyi	Açık, cevap var	İrrite	Minimal cevap yada cevapsızlık
Nabız şekli	Dolgun, normal hızda	Hızlı	Hızlı ve zayıf
Deri	Ilık, pembe	Soğuk, soluk	Soğuk, siyanotik

Yapılan çalışmalarda standart DSÖ ORS kullanıldığında hastaların hidrasyonunun sağlandığı ancak ishal süresi, miktarı ve sıklığında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı ve hipernatremi gelişebildiği görülmüştür. Bu nedenle farklı bileşimleri denenmiştir. Bunların ardından DSÖ yeni bir hipoosmolar ORS geliştirmiş olup, yeni karışım sodyum 75 mEq/L, potasyum 20 mEq/L, klor 80 mEq/L, glukoz 13,5 g/L içermektedir, osmolaritesi ise 245

mOsm/L'dir. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde hipoosmolar ORS kullanıldığında dışkı miktarı, kusma sıklığı ve I.V. tedavi gereksiminin azaldığı görülmüştür

Glutamin, alanin, glisin gibi aminoasit içeren ORS'lerde geliştirilmiştir. Özellikle GIS rejenerasyonu için önemli olan glutaminle ilgili çalışmalar bulunmaktadır (130; 131). Ancak aminoasitle hazırlanmış ORS'ler tedavi maliyetini önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu ORS'lerin standart ORS'ye klinik üstünlüğü de gösterilememiştir (123; 131).

Pirinçli ORS glukoz yerine 50 gr/lt pirinç unu içermektedir. Osmolaritesi 280 mOsm/lt olup standart ORS'ye göre osmolaritesi daha düşüktür. Özellikle rotaviruse bağlı akut ishalde görülebilen geçici glukoz intoleransı gelişiminde kullanılabilir (132). Kolerada yararlı olabileceği bilinmekle birlikte, kolera dışı akut ishallerde yapılan çalışmalarda standart ORS'ye klinik üstünlüğü saptanmamıştır (133). Pirinç katkılı ORS'nin amacı bağırsaklara glukozun yavaş salınması ve su ve elektrolitlerin absorpsiyonunu optimum hale getirmesidir. Yapılan çalışmalarda hastalara pirinçli ORS ve glukozlu ORS verilmiş, pirinçli ORS'nin glukozlu ORS'ye göre üstün olduğu gözlenmiştir (13; 134).

Tablo-4: Kullanımda olan ORS içerikleri (mmol/lt)

	DSÖ ORS	Pirinçli - ORS	DSÖ HİPOTONİK ORS
Na	90	90	75
K	20	20	20
Cl	80	80	65
Sitrat (HCO ₃)	10 (30)	10	10
Glukoz (pirinç unu)	111	50	75
Ozmolarite	311	280	245
Glu/Na	1.2	-	1.0

Ağır derece dehidratasyon, şok, bilincin kapalı veya bozuk olduğu durumlarda, ağır elektrolit bozukluklarında, asidozda, uzamış oligüri veya anüri varlığında, abdominal distansiyon veya ileus geliştiğinde, sürekli ve inatçı kusmalarda ve glukoz-galaktoz malabsorpsiyonunda ORS kullanımını uygun olmayıp damar içi sıvı tedavisi verilmelidir.

Probiyotikler, insana zarar vermeyen ve dışarıdan alındığında florayı değiştirerek gastrointestinal enfeksiyonların iyileşmesini kolaylaştıran canlı mikroorganizmalardır. AGE sırasında probiyotiklerin kullanılması ile ishal süresi ve hastanede yatış süresinin kısaltıldığına dair yayınlar vardır (135). ESPGHAN ve ESPID akış şemalarında Lactobacillus GG ve Saccharomyces boulardii gibi yararı kanıtlanmış etkenler içeren probiyotikler önerilmektedir (122). NICE ve AAP akış şemalarına bakıldığında ise probiyotiklerle ilgili çalışmaların metodolojik sınırlamalarının olması ve yeterince veri bulunmamasına rağmen yararları olması nedeniyle kullanılabileceği belirtilmiştir (124).

İshal sırasında çinko ve diğer eser elementlerin de dışkı ile kaybedildiği gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalar çinkonun akut gastroenteritlerde iyileşmeyi hızlandırıcı etkisi olduğunu ortaya koymuştur. DSÖ ve UNICEF ishal sırasında altı aydan küçüklerde 10 mg/gün, daha büyüklerde ise 20 mg/gün dozunda 10-14 gün süreyle oral çinko tedavisi önermektedir (129). ESPGHAN ve ESPID akış şemalarında ise per os çinko, malnutrisyonu bulunan çocuklar için önerilmektedir (124).

AGE olgularında antibiyotik tedavisi, kanıtlanmış bakteri veya paraziter enfeksiyon varlığında ve/veya ateş, lökositoz gibi sepsise ait klinik ve biyokimyasal bulgular varsa düşünülmelidir. Antibakteriyel tedavi özellikle kolera, shigella ve immün yetmezlikli hastalarda görülen veya sistemik tutulum ile birlikte olan salmonella ishallerinde gereklidir (124; 136). ESPGHAN ve ESPID akış şemasında kanıtlanmış salmonella taşıyıcılığında, shigella ve erken evre campylobacter gastroenteritinde antibakteriyel tedavi önerilirken, NICE akış şemasında sepsis varlığında, 6 aydan küçüklerde salmonella gastroenteritinde, immün yetmezlikli veya malnütre olguların salmonella gastroenteritinde, psödomembranöz enterokolit olgularında, kolera, shigella gastroenteritlerinde ve gibi protozoon gastroenteritlerinde antibiyotik kullanımı önerilmektedir (124).

Antiemetiklerin kullanımı yan etkileri nedeniyle AGE'li çocuklarda önerilmez. 5 - HT₃ reseptör antagonistlerinin çocuklardaki akut gastroenteritlerde kusmayı anlamlı olarak engellediğini gösteren çalışmalar varsa da bu ajanların rutin kullanımları hala akış şemalarında yer almamaktadır (122; 124; 137). Antidiaretikler, antimotiliterler, antisekretuarlar ve adsorbanlar akut ishal tedavisinde kullanılması önerilmeyen ilaçlardır (137).

2.8. İshalde Korunma

İshalden korunmada en önemli faktörler kişisel hijyen önlemleri, kontamine olmayan temiz su ve gıda tüketimidir. Kişisel hijyende asıl faktör ise el yıkamadır. Tuvaletten sonra, gıda hazırlamadan önce, hayvanla temasından ve hastanede yatan hastaya temastan sonra ellerin uygun şekilde yıkanması gerekmektedir. Bulaş ihtimali olan durumlarda sabunla el yıkama ve ishallerin dışkılarının uygun şekilde ortadan kaldırılması ishale yakalanma olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca emzirme oranlarının artırılması çocuklarda ishalden korunmada önemli bir faktördür. Literatürde anne sütünün AGE'e karşı koruyuculuğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (138; 139).

Enfekte olguların izolasyonu, nazokomiyal enfeksiyonları önlemede yardımcıdır. Hastalık sırasında standart korunma önlemlerinin yanı sıra, temas önlemleri de alınmalı ve iyileşme döneminde de virüsün dışkı ile atılabileceği unutulmamalıdır (27).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

Bu çalışmada akut ishal nedeniyle 2015- 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde yatırılarak takip ve tedavisi düzenlenmiş hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

<18 yaş Akut gastroenterit tanısının olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

>18 yaş eş zamanlı gastrointestinal sistem hastalığının olması

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya 2015-2016 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen 352 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları ve hastane kayıt sisteminden elde edilen hastaların yaşı, cinsiyeti ve yaşadıkları coğrafya gibi sosyo-demografik özellikler hasta kayıt formuna kaydedildi. Hastaların kabul edildiği ay, yıl ve mevsim bilgileri analizlere dahil edildi. Klinik değişkenler içerisinde komorbid hastalık varlığı, verilen tedavi, dehidratasyon varlığı ve şiddeti, gastroenterit semptomları, günlük ishal ve kusma sayısı değerlendirildi.

Gaita mikroskopisi yapılan hastalarda gaitanın makroskopik ve mikroskopik özellikleri analizlere dahil edildi. Bunlara ek olarak AGE etkeni nedeniyle değerlendirilen gaita kültürü ve gaitada rotavirüs, adenovirüs ve entamoeba antijen testlerinin sonuçlarına ulaşıldı. Hastaların

kayıtlarından tam kan sayımı (Hb, MPV, PLT, MCV, RDV), biyokimya sonuçları (Na, K, Cl, Cr, CRP), kan gazı incelemesi (pH, HCO₃, Laktat, baz açığı) sonuçları çıkarılarak analizlere dahil edildi.

Çalışmamızda akut ishal Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlaması (140) 24 saat içerisinde üçten fazla sulu dışkılama ya da anne sütü alan bebeklerde her zamankinden daha sık ve sulu dışkılama olarak tanımlanmıştır.

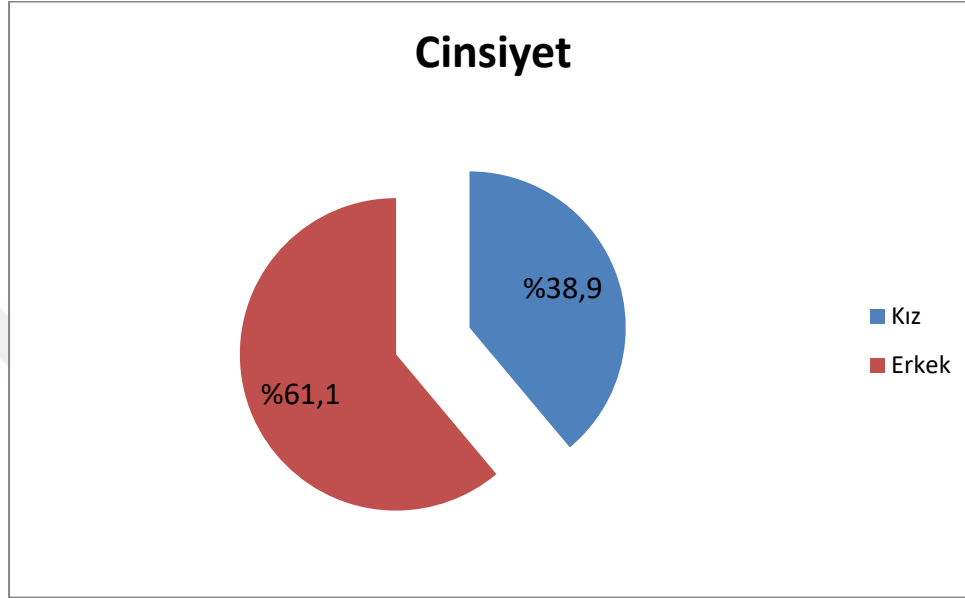
Antijenlerin saptanmasında taze gaita örnekleri kullanılmıştır. Toplanması 1 saatin üzerinde olan gaita örnekleri hastanemiz pratik uygulamasında olmadığı için çalışmamıza dahil edilmemiştir. Alınan örnekler üniversitemiz mikrobiyoloji laboratuvarına yaklaşık 10 dk içinde teslim edilmiştir. 1 saat içerisinde örneklerin mikroskopik incelemesi ve viral antijen tespiti yapılmıştır. Adenovirüs ve rotavirüs incelemeleri One Step Rapid Test ile immünokromatografik olarak gerçekleştirilmiştir. Gaitada lökosit bulunması, ateşin eşlik etmesi, antijen testlerinin negatif olması veya kanlı mukuslu ishalin olması durumunda özellikle de Salmonella ve Shigella varlığına yönelik gaita kültür çalışması yapılmıştır. Fazla ve geniş hacimli ishal, tenesmus, karın ağrısı ve ateş durumunda ise ELISA yöntemiyle Entamoeba Histolytica antijeni incelenmiştir.

3.4. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 versiyonu (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda Bonferonni testiyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman Brown korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'e eşit veya altındaki ($p \leq 0,05$) karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

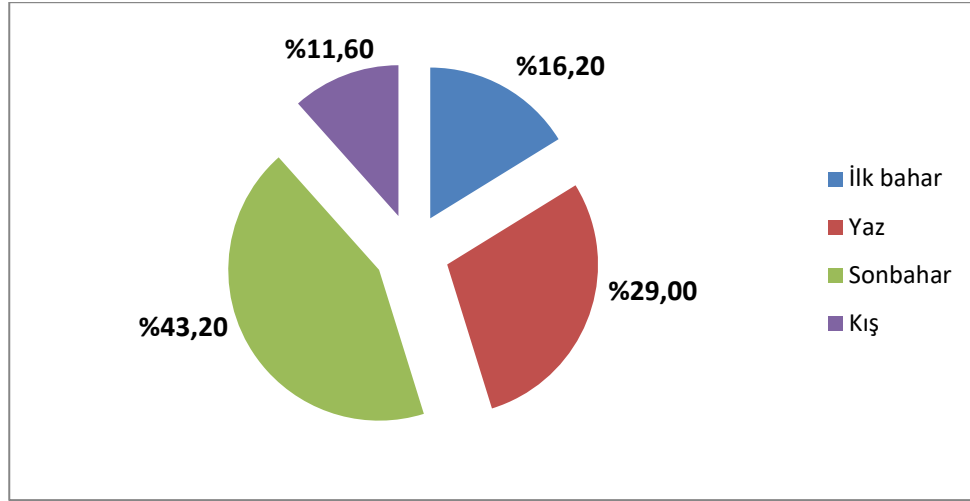
Çalışmaya toplamda 352 akut gastroenterit (AGE) hastası dahil edildi. Hastaların % 25,3'ü 2015 yılında % 74,7'si 2016 yılında başvurmuştu. Hastaların % 61,1'i erkek, % 38,9'u kızdı.



Grafik-1: Hastaların Cinsiyet Dağılımı

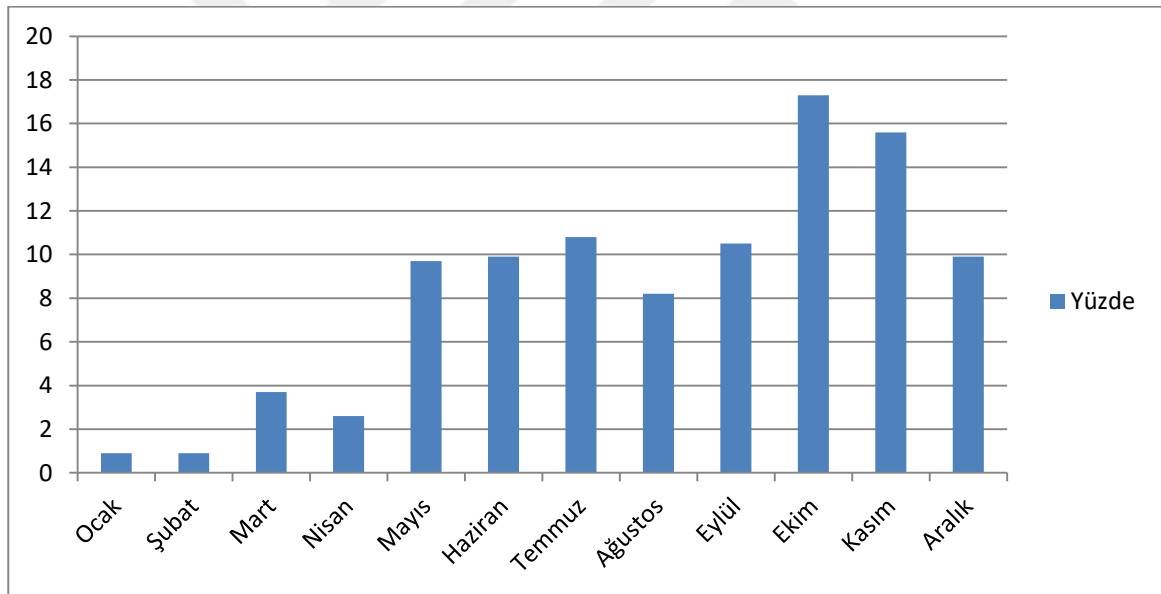
Hastaların ortalama yaşı $14,8 \pm 19,3$ aydı (median 9, min-max=2-132 ay). Hastaların 310'nu (% 88,1) 0-2 yaş arasında, 27'si (% 7,7) 2-5 yaş arasında, 15'i (% 4,3) 5 yaşından büyüktü.

Hastalar en çok son bahar ayında (%43,2) başvurmuştu. Hastaların % 29'u yaz, % 16,2'si ilkbahar, % 11,6'sı kış ayında kabul edilmişti.



Grafik-2: Hastaların Kabul Edildiği Mevsimlerin Dağılımı

Hastaların en çok hospitalize edildiği ay Ekim ayıydı (% 17,3), bunu Kasım (% 15,6), Temmuz (% 10,8) ve Eylül (% 10,5) ayı izlemekteydi.



Grafik-3: Hastaların Hospitalize Edildiği Aylar

Hastaların 250'si (% 71) AGE tanısıyla, 101'i (% 28,7) AGE + ek hastalık tanısıyla, 1 hasta (% 0,3) başka bir hastalığa sekonder gelişen AGE tanısıyla kabul edilmişti.

Hastaların % 62,2'si şehir merkezlerinde, % 20,5'i ilçelerde, % 15,1'i köylerde, % 2,3'ü ise mülteci kamplarda yaşamaktaydı. 2015 yılında başvuran hastalarda 2016 yılında başvuran hastalar arasında yaşanan bölge açısından farklılık yoktu (p=0.647).

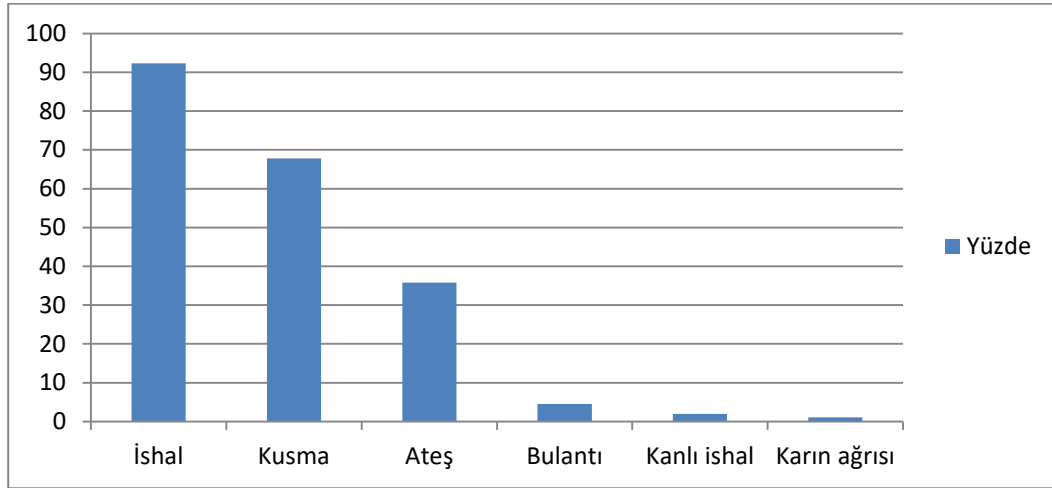
Tablo-5: Hastaların başvuru yıllarına göre yaşadıkları coğrafya*

	2015 yılında başvuranlar		2016 yılında başvuranlar		P =
	n	%	n	%	
Şehir	59	66.3	160	60.8	0.647
İlçe	14	15.7	58	22.1	
Köy	14	15.7	39	14.8	
Kamp	2	2.2	6	2.3	
Toplam	89	100	263	100	

*Ki-kare testi

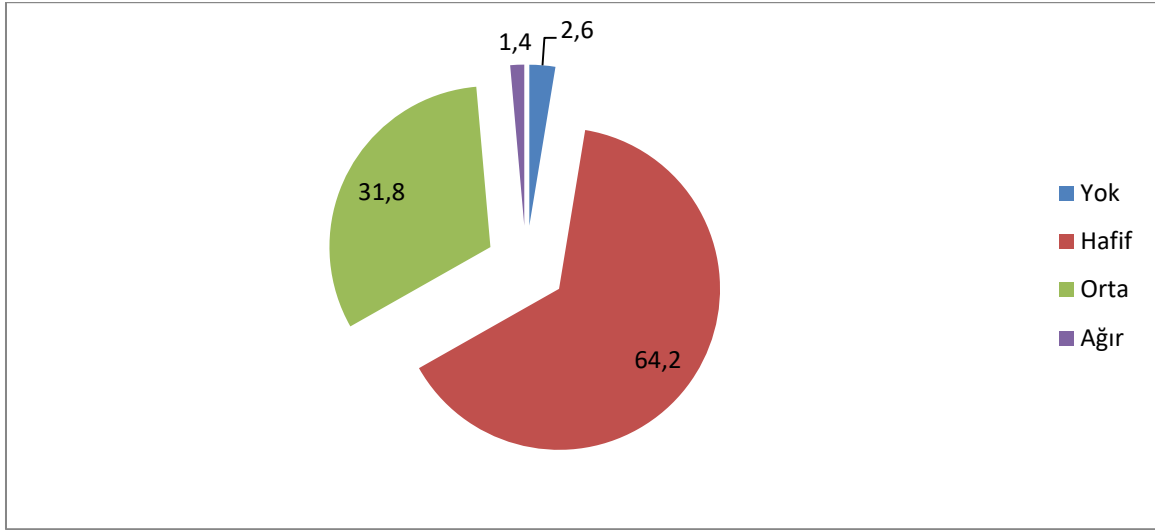
Hastaların % 41,8'i daha önce başka bir sağlık kuruluşunda tedavi almışken, % 58,2'si tedavi almamıştı.

AGE tanısıyla kabul edilen hastalarda en sık başvuru şikayeti ishaldi (% 92,3). Bunu kusma (% 67,8), ateş (% 35,8) ve bulantı (% 4,5), karın ağrısı (% 1,1), kanlı ishal (% 2,0) izlemekteydi.



Grafik-4: Hastaların Başvuru Şikayetleri

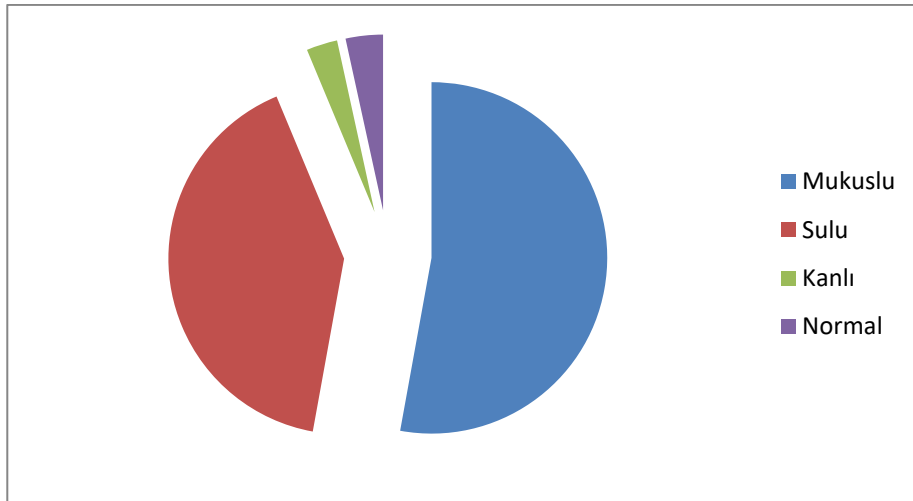
Hastalar klinik olarak, dehidratasyon açısından değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların sadece % 2,6'sında (n=9) dehidratasyon yoktu. Hastaların % 64,2'sinde hafif derecede, % 31,8'inde orta derecede, % 1,4'ünde ağır derecede dehidratasyon vardı.



Grafik-5: Hastalarda Dehidratasyon Sıklığı ve Şiddeti

Hastaların % 44'ü günde 4-5 defa, % 44,3'ü günde 5-10 defa, % 7,4'ü günde 11 ve üzerinde defakasyon yapmıştı. Hastaların % 65,1'i günde 3-5 defa kusarken, % 9,4'ü 6-10 defa, % 2'si günde 11 ve üzerinde kusmuştu.

Gaita makroskopisine göre hastalar değerlendirildiğinde, hastaların % 52,6'sında mukuslu, % 40,6'sında sulu, % 2,8'inde kanlı, % 3,4'ünde ise normal olarak değerlendirilmişti. Hastaların % 0,6'sında ise gaita makroskopisi belirtilmemişti.



Grafik-6: Hastaların Gaita Makroskopileri

Gaita mikroskopilerine göre hastalar değerlendirildiğinde, hastaların % 46,6'sında mikroskopi normalken, % 15,3'ünde eritrosit, % 12,2'sinde yağ hücresi, % 10,5'inde lökosit, % 6,3'ünde maya hücresi, % 3,4'ünde hem eritrosit hem de lökosit izlenmişti.

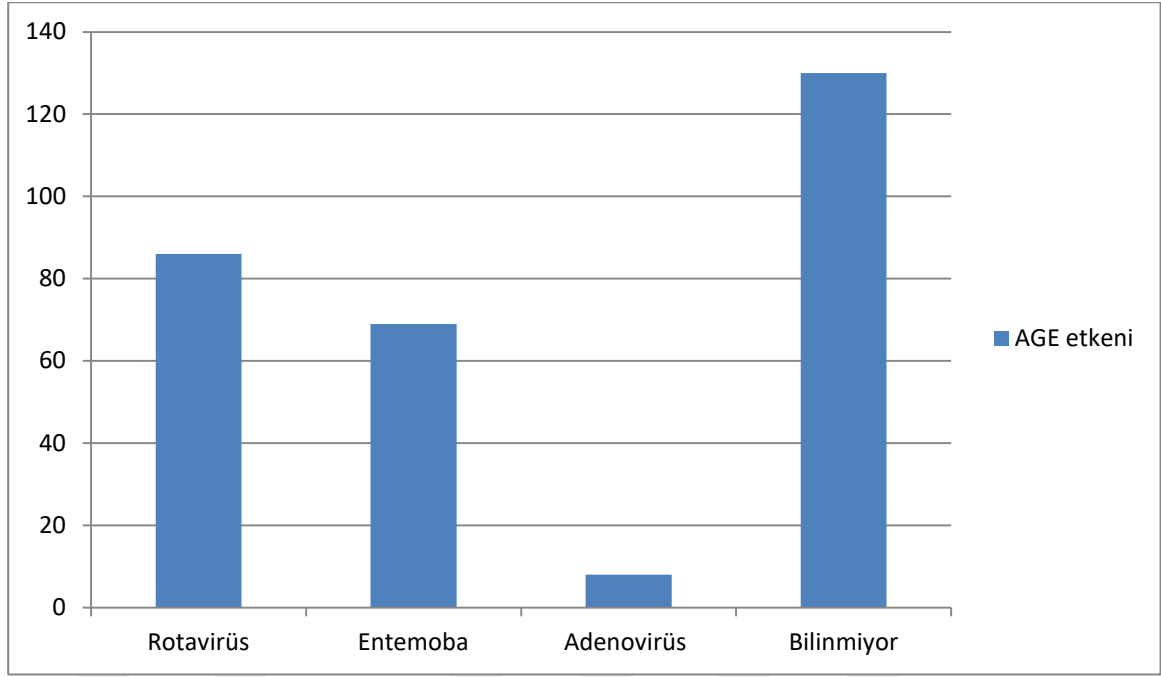
Tablo-6: Gaita Mikroskopisi

	Yüzde	n
Normal	46.6	160
Eritrosit	15.3	54
Lökosit	10.5	37
Yağ hücresi	12.2	43
Maya hücresi	7,6	27
Eritrosit+lökosit	3.4	12
E.histolitica+eritrosit+	1.4	5
Giardiya, trofozoid	1,4	5

Gastrointestinal sistem florasındaki Candida türleri üzerine diyet, bakteri florası ve laktik asitin denetleyici etkisi vardır. Sağlıklı kişilerde ağızda %30, jejunum ve ileumda %55 ve gaitada %65 oranında kolonizasyona rastlanır (141). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması da gastrointestinal kolonizasyonu arttırmaktadır. Anorektal ve dışkı florasında Candida türlerinin %50'si *C. albicans*, %20'si ise *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'dır (141). Çalışmamızda 27 (%7,6) hastanın gaita mikroskobisinde maya hücresi görüldü.

Hastaların % 65,3'ünde gaita kültürü yapılmıştı. Özellikle de salmonella ve shigella yönünden değerlendirilen bu hastaların hiçbirinde salmonella ve shigella üremedi.

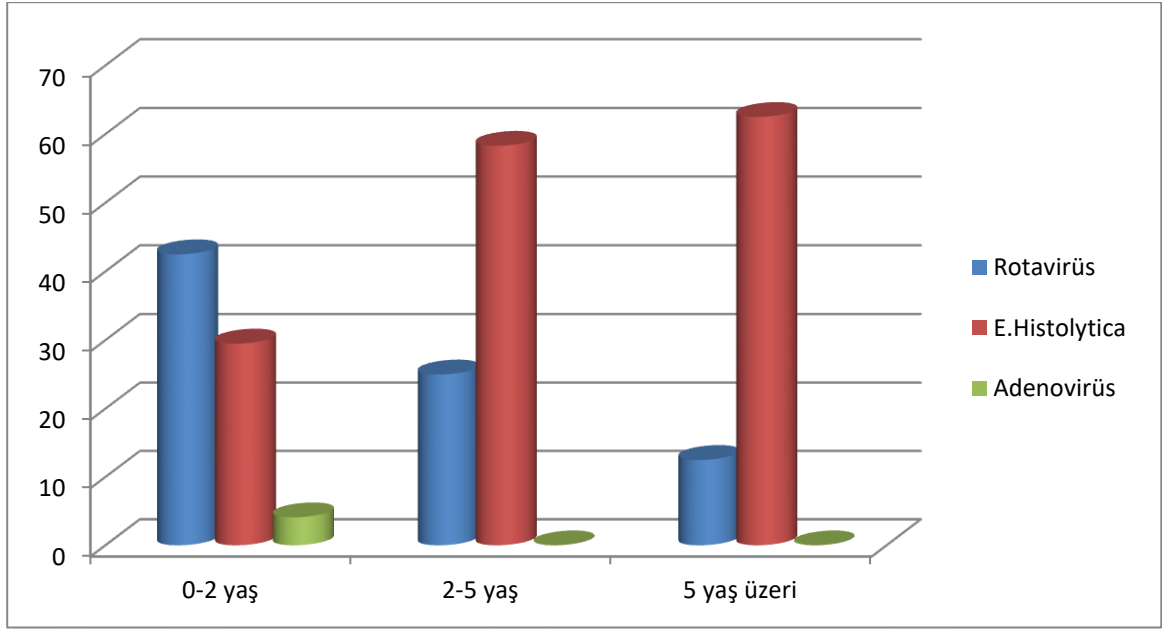
Hastaların 86'sı (% 24,4) rotavirüs antijeni tespit edilirken, 69'un da (% 19,6) entemoba antijeni, 8'in de (% 2,3) adenovirüs antijeni tespit edilmişti. Hastaların 137'sinde etken belirlenememişti.



Grafik-7: Hastaların Akut Gastroenterit Nedenleri

Erkek hastaların 53'ünde (% 24,8) rotavirüs antijeni, 39'unda (% 18,2) entamoeba antijeni, 5'inde (% 2,3) adenovirüs antijeni tespit edilirken, kızların 33'ünde (% 29,3) rotavirüs antijeni, 30 'unda (% 21,7) entamoeba antijeni, 3'ünde (% 2,1) adenovirüs antijeni tespit edilmişti. AGE etkenlerinin dağılımı cinsiyetlere göre değişim göstermiyordu ($p=0.391$).

Yaş gruplarına göre tespit edilebilen AGE etkenleri değerlendirildiğinde, 0-2 yaş arasında en sık AGE etkeninin rotavirüs (% 42,5), 2-5 yaş arasında entemoba (% 58,3), 5 yaş üzerinde de benzer şekilde entemoba (% 62,5) olduğu görüldü. Ancak tespit edilebilen AGE etkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.188$).



Grafik-8: Yaş gruplarına Göre AGE Etkenleri ve Sıklıkları

Rotavirüs antijeni pozitif olan 86 hastanın % 51,2'i sonbahar, % 23,3'ü yaz, % 14'ü ilkbahar, % 11,6'sı kış ayında kabul edilmişti. Rotavirüse bağlı AGE sonbahar ayında diğer aylardan daha fazla görülmekteydi ($p=0.044$). Rotavirüsün en sık görüldüğü aylar sırasıyla Ekim (% 24,4), Kasım (% 19,8) ve Aralık (% 10,5) (Şekil 11).

Entemoba antijeni pozitif olan 69 hastanın % 43,5'i sonbahar, % 26,1'i yaz, % 18,8'i ilkbahar, % 11,6'sı kışın kabul edilmişti. Entemobaya bağlı AGE'ler mevsimsel açıdan değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.899$). Entemobanın en sık görüldüğü aylar sırasıyla Ekim (% 15,9), Temmuz (% 14,5) ve Eylül (% 14,5) (Şekil 11).

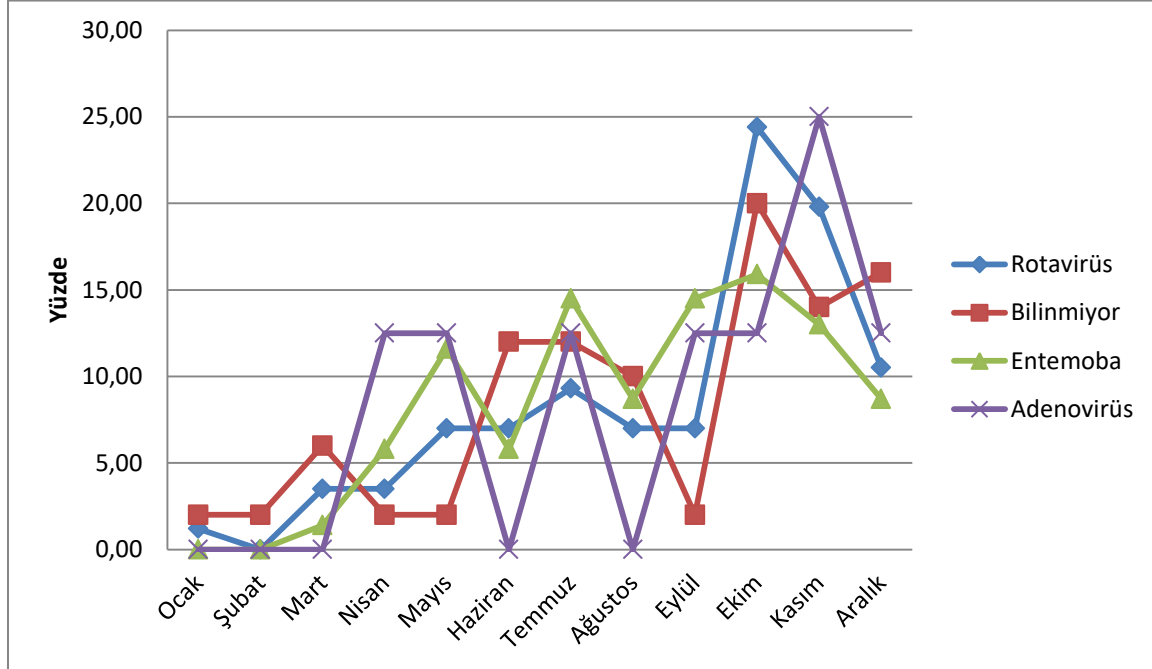
Adenovirüs antijeni pozitif olan 8 hastanın % 50'si'i sonbahar, % 12,5'i yaz, % 25'i ilkbahar, % 12,5'i kışın kabul edilmişti. Adenovirüse bağlı AGE'ler mevsimsel açıdan değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.460$). Adenovirüsün en sık görüldüğü ay Kasım (% 25) ayıydı (Şekil 11).

AGE etkeni bilinmeyen hastaların % 36'sı son bahar, % 36'sı yaz, % 18,0'i kış, % 10'u ilkbaharda kabul edilmişti. AGE etkeni bilinmeyen hastalar mevsimsel açıdan değerlendirildiğinde

aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.656$). Etkeni bilinmeyen AGE'lerin en sık görüldüğü aylar sırasıyla Ekim (% 20), Aralık (% 16) ve Kasım'dı (% 14) (Şekil 11).

Tablo-7: AGE etkenleri ve Mevsimsel Dağılımı

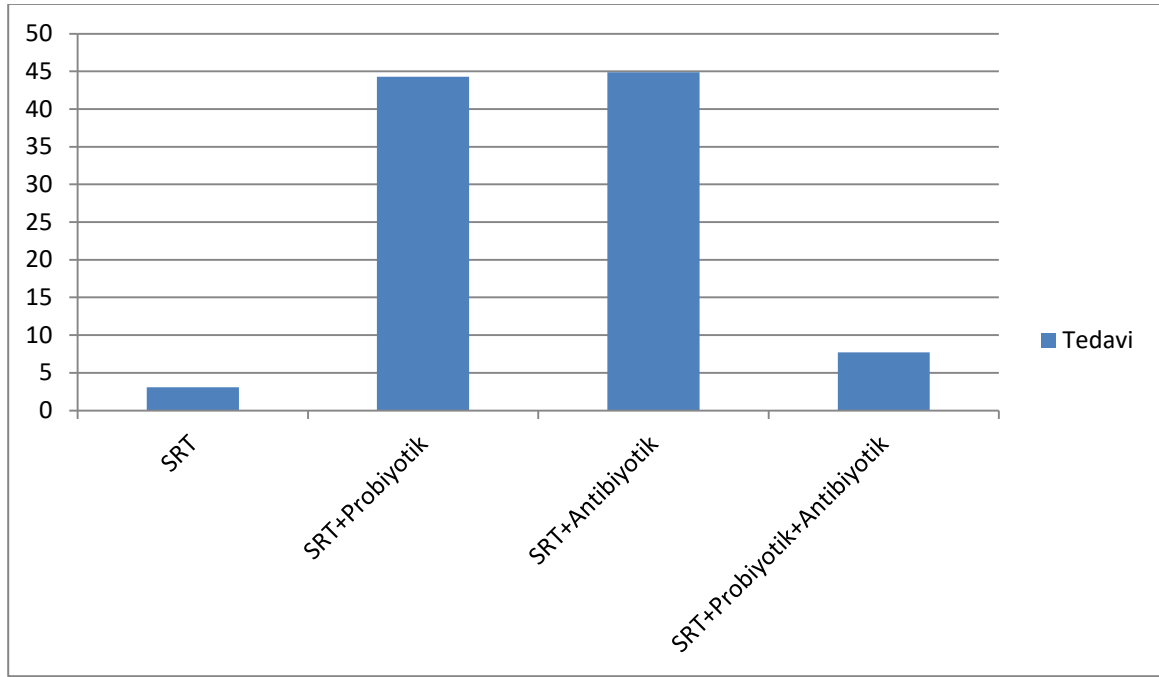
		Rotavirüs	Entemoba	Adenovirüs	Bilinmeyen
İlkbahar	n	12	13	2	14
	%	14.0	18.8	25.0	10
Yaz	n	20	18	1	49
	%	23.3	26.1	12.5	36
Sonbahar	n	44	30	4	49
	%	51.2	43.5	50.0	36
Kış	n	10	8	1	25
	%	11.6	11.6	12.5	18
Toplam	n	86	69	8	137
	%	100	100	100	100



Grafik-9: AGE Etkenleri ve Görüldüğü Aylar

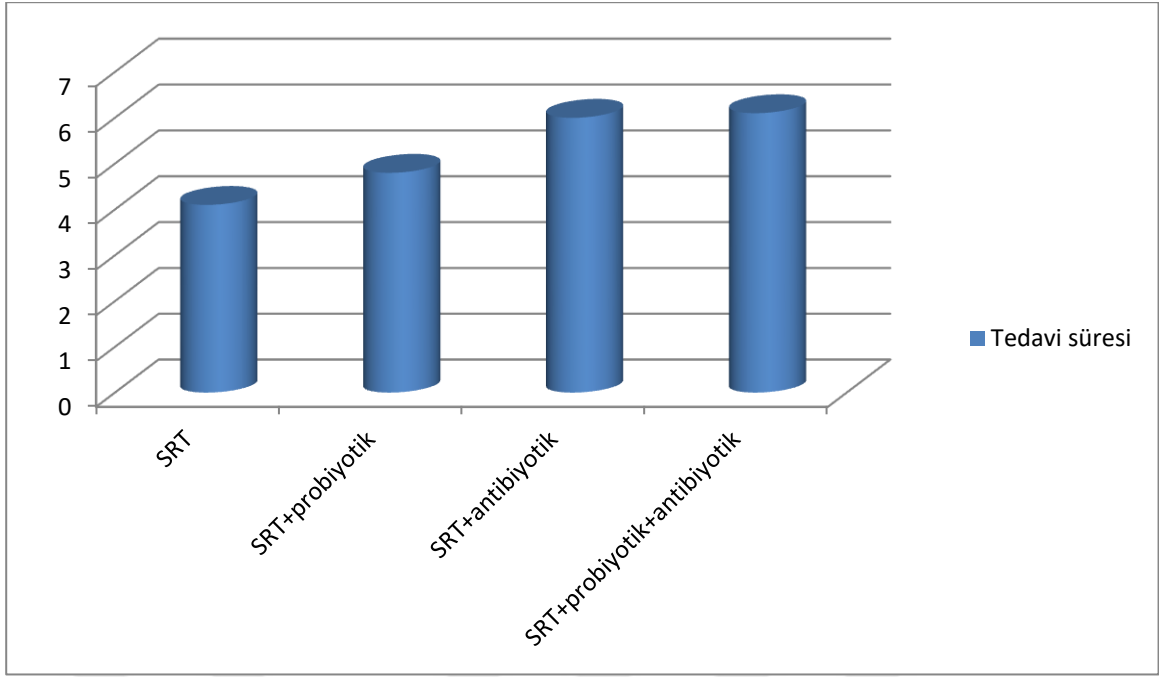
Hastaların % 69,3'ünün ek hastalığı yokken, % 12,5'inin solunum sistemi, % 9,7'sinin nörolojik, % 4'ünün gastrointestinal, % 2'sinin metabolik, % 1,7'sinin üriner sistem, % 0,6'sının hematolojik, % 0,3'ünün kardiyak bir ek hastalığı vardı.

Servisimizde yatışları sırasında, hastaların % 3,1'ine sadece sıvı replasman tedavisi (SRT), % 44,3'üne SRT + probiyotik, % 44,9'una SRT + antibiyotik, % 7,7'sine SRT + probiyotik + antibiyotik başlandı.



Grafik-10: Hastalara Uygulanan Tedaviler ve Sıklıkları

Hastalara başlanan tedavilerle yatış süreleri karşılaştırıldığında sadece SRT uygulanan grupta ortalama yatış süresi $4,1 \pm 3,1$ gün, SRT+probiyotik uygulanan grupta $4,8 \pm 2,1$, SRT+antibiyotik uygulanan grupta $6,0 \pm 3,0$, SRT+probiyotik+antibiyotik uygulanan grupta $6,1 \pm 4,1$ gün bulundu. Gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$). Yapılan post hoc analizlerde bu farklılığın SRT+probiyotik+antibiyotik uygulanan grupla sadece SRT uygulanan grup arasında olduğu görüldü. SRT+probiyotik+antibiyotik uygulanan grubun hastanede kalış süresi sadece SRT uygulanan hastalardan belirgin derecede daha uzundu ($p = 0,001$). Diğer tedavi grupları arasında yatış süreleri açısından farklılık izlenmedi.



Grafik-11: Tedavi Gruplarının Hastanede Kalış Süreleri

Hastaların ortalama beyaz küre sayısı (WBC) $12,9 \pm 5,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, ortalama hemoglobin seviyesi (Hb) $11,1 \pm 1,6 \text{ g/dl}$, ortalama MPV $6,1 \pm 1,2$, ortalama platelet sayısı $430 \pm 187 \times 10^3/\mu\text{L}$, ortalama MCV $76 \pm 8,2 \text{ fL}$, ortalama RDV değeri $12,9 \pm 2,4$, ortalama sodyum seviyesi $136 \pm 4,9 \text{ mmol/L}$, ortalama potasyum seviyesi $4,0 \pm 0,6 \text{ mmol/L}$, ortalama klor seviyesi $107 \pm 6,6 \text{ mmol/L}$, ortalama kreatinin seviyesi $0,4 \pm 0,2 \text{ mg/dl}$ 'ydi.

Tablo-8: Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Sonuçları

	Ortalama	SS	Median	Min	Max
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	12.9	5.0	12.0	3.1	36.0
Hb (g/dl)	11.1	1.6	11.0	5.5	17.5
MPV	6.1	1.2	6.0	2	11
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	430	187	411	25	1300
MCV (fL)	76	8.2	76	50	100
RDV	12.9	2.4	12.4	7.4	34.0
Na (mmol/L)	136	4.9	136	115	162
K (mmol/L)	4.0	0.6	4.0	2.4	6.0
Cl (mmol/L)	107	6.6	107	77	135
Kreatinin (mg/dl)	0.41	0.23	0.39	0.20	3.9

Hastaların % 67'sinden (n=236) kan gazı istenmişti. Kan gazı istenen hastalarda ortalama pH 7.3 ± 0.1 , ortalama HCO_3 17.7 ± 4.4 mmol/L, ortalama laktat seviyesi 2.0 ± 1.7 mEq/L, ortalama baz açığı 9.0 ± 7.0 'dı.

Hastaların ortalama CRP seviyesi 2.54 ± 8.98 mg/L'ydi (median 0.41, min-max 0.01-11,7 mg/L). Hastaların ortalama yatış süresi $5,4 \pm 2,8$ gündü (median 5, min-max=1-20 gün). Hastaların yatış süresi ile hematolojik/biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki analiz

edildiğinde, pH, CRP, MPV ve MCV değerleri ile hastaların yatış süresi arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.032$, $p=0.013$, $p=0.040$, $p=0.008$).

Tablo-9: Hastanede Kalış Süresi ile Biyokimyasal/Hematolojik Parametrelerin İlişkisi*

	Yatış süresi		
	Korelasyon katsayısı (r)	n	p
WBC	0.090	352	0.092
Hb	- 0.075	352	0.160
MPV	0.109	352	0.040
PLT	0.019	352	0.721
MCV	0.141	352	0.008
RDV	-0.001	352	0.988
Na	-0.061	352	0.252
K	0.008	352	0.884
Cl	-0.001	352	0.988
Creatinin	-0.002	352	0.963
pH	0.139	236	0.032
HCO ₃	0.116	236	0.076
Laktat	0.006	232	0.922
Baz açığı	-0.103	231	0.118
CRP	0.133	352	0.013

*Pearson korelasyon testi

Hastanede kalış süresi hastaların cinsiyetinden ($p=0.174$), dehidratasyon varlığından ($p=0.256$) etkilenmiyordu. Benzer şekilde AGE etkeni de yatış süresi üzerinde etkili değildi ($p=0.154$). Ek hastalığı olanlarda olmayanlara kıyasla hastanede yatış süresi daha uzundu ($p<0.001$).

Tablo-10: Hastanede Kalış Süresi ile Kategorik Değişkenlerin İlişkisi

		Yatış süresi		
		Ortalama	SS	p
Cinsiyet*	Erkek	5.6	3.1	0.174
	Kadın	5.2	2.3	
Dehidratasyon*	Yok	6.5	5.1	0.256
	Var	5.4	2.7	
Ek hastalık*	Yok	5.0	2.6	<0.001
	Var	6.9	3.9	
AGE etkeni**	<i>Bilinmeyen</i>	5.9	3.0	0.154
	<i>E. histolytica</i>	5.4	2.8	
	<i>Rotavirüs</i>	5.1	3.0	
	<i>Adenovirüs</i>	7.3	3.3	

*Bağımsız gruplarda Student t testi

**One-Way ANOVA testi

5. TARTIŞMA

Çocuklarda görülen AGE'ler, dünya genelinde halen önemini yitirmeyen halk sağlığı problemlerinden birisidir. Akut gastroenterit, çocuklarda morbidite ve mortalitenin alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık nedeni olup, ülkemiz için de önemli sağlık sorunudur.

Dünya genelinde en sık gastroenterit nedenini viral enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Viral enfeksiyonlar ince bağırsağa zarar vererek, düşük ateş ile birlikte sulu ishale neden olmaktadır. Virüsler arasında rotavirüs ve norovirüsler en sık AGE nedenini oluşturmaktadır (142). Çalışmamızda 352 gastroenterit vakası değerlendirilmiş olup, en sık etken % 24,4 ile rotavirüsdü. Bunu Entamoeba histolytica (% 19,6), adenovirüs (% 2,3) izlemekteydi. Hastaların % 53,7'inde ise etken tespit edilememişti. En sık saptanan semptomun enterik tipda ishal olması, ateş sıklığının geri planda olması ve gaitanın sulu karakterde (% 40,6) olması da viral etkenlerin ön planda olduğunu desteklemekteydi. Etkeni bilinmeyen AGE'lerin en sık görüldüğü aylar sırasıyla Ekim (% 20), Aralık (% 16) ve Kasım'dı ve Rotavirüsün sık görüldüğü aylar ile uyumluydu. Bununla birlikte hastanemiz klinik pratiğinde, norovirüs ve astrovirüs antijeni değerlendirilmesi rutin yapılmaması nedeniyle, norovirüs ve astrovirüs sıklığı değerlendirilemedi. Rotovirus aşılama illeredeki dönemlerde rutin bağışıklanma programına dahil edildikten sonra AGE etkeni olarak Rotovirus görülme sıklığında azalma beklenir ve diğer viral etkenlerin sıklığı artacağından norovirüs ve astrovirüs antijeni değerlendirilmesi rutin bakılması söz konusu olacağı beklenebilir.

Bakteriyel etkenlerden sadece salmonella ve shigella gibi şiddetli akut bakteriyel gastroenterit etkenleri değerlendirilmiştir. Diğer bakteriyel analizler ise sadece özel istek ile çalışılmaktadır. Bu nedenle bakteriyel gastroenteritlerin sıklık rakamları çalışmamızda kısmen değerlendirilemiştir.

Viral kaynaklı nedenlerin en sık gastroenterit nedenini oluşturduğu birçok araştırılma tarafından doğrulanmıştır. Chen ve ark'ı (143) viral enfeksiyonların en sık gastroenterit nedenini oluşturduğunu doğrulamıştır. Tayvan'da yapılan bu çalışmada en sık etkenin viral enfeksiyon (% 51.2) olduğu, bunu bakteriyel enfeksiyonların (%13.4) ve mixt tip (viral + bakteriyel) enfeksiyonların (%7.3) izlediği belirtilmiştir. Viral enfeksiyonlarda da en sık rotavirüsün (% 35,4) görüldüğü bildirilmiştir. Brandt ve ark'ı 8 yıl süren çalışmalarında, ishal şikayetiyle hastaneye kabul edilen hastaların %34,5'inde rotavirüs izole etmiştir (144). Rosenfeldt ve ark'ı (145)

tarafından Danimarka'da yapılan çalışmada ise 207 hasta değerlendirilmiş, vakaların % 69'unda viral etioloji izlenmiştir. Viral etiyolojilerin arasında ise yine en sık rotavirüs izole edilmiştir. 1980-1993 yılları arasında Avusturalya'da 4.637 çocuğun değerlendirildiği çalışmada, Barnes ve ark'ı (146) rotavirüslerin ishallerin % 39,6'undan sorumlu olduğunu ifade etmişler. Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları da benzerdi. Biçer ve ark'ı (147) tarafından yapılan çalışmada 644 hasta değerlendirilmiş ve en sık ishal etkeninin virüsler olduğu, virüsler içerisinde de rotavirüs olduğu belirtilmiştir. Kurugöl ve ark'ının (148) İzmir'de yaptığı araştırmada akut gastroenterit nedeniyle hastaneye kabul edilen 920 çocuğun %39,8'inde etkenin rotavirüs olduğu belirtilmiştir. Yunanistan ve İtalya'da yapılan araştırmalarda da rotavirüs dominantlığı doğrulanmıştır (149; 150).

Bazı çalışmalara göre rotavirüsün kızlarda, adenovirüsün ise erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (151). Çalışmamızda erkek hastaların 53'ünde (% 24,8) rotavirüs antijeni, 5'inde (% 2,3) adenovirüs antijeni tespit edilirken, kızların 33'ünde (% 29,3) rotavirüs antijeni, 3'ünde (% 2,1) adenovirüs antijeni tespit edilmişti. Bu durum çalışmamızda kısmen doğrulanmış oldu, ama cinsiyetlere göre AGE etkenlerinin dağılımı istatistiksel olarak güvenli değildi ($p=0.391$). Bu durumu izlenen hasta sayısı azlığına bağlı olduğu düşünüldü.

Kirkwood ve ark'ı (152) ulusal rotavirüs surveyans çalışmalarında, rotavirüs enfeksiyonlarının mevsimsel özellik gösterdiğini, kış aylarının sonlarına doğru sıklığında artış yaşandığını, bununla birlikte ülkeler ve coğrafyalar arasında rotavirüs suşlarının oldukça değişkenlik gösterdiğini ifade etmiştir. En sık görüldüğü yaşların ise 6 ay-2 yaş olduğu belirtilmiştir. Rotavirus enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı iyi bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu enfeksiyon tipik olarak sonbaharın başlarında başladığı ve bahar aylarının başına kadar devam ettiği, Avrupa'da ise kış ayları süresince devam ettiği bildirilmiştir (Kim, 2005). Ülkemiz gibi ılıman iklime sahip bölgelerde mevsimsel dağılım göstermekte ve genellikle kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülmektedir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar da Kasım ayında rotavirus enfeksiyonları artmaya başlamaktadır ve Mayıs ayından itibaren düşüş göstermektedir. Barnes ve ark'ı ise rotavirüslerin sıklıkla kış aylarındaki ishal ataklarından sorumlu olduğunu bildirmiştir (146). Biçer ve ark'ı (147) rotavirüs insidansının yılın ilk 4 ayında pik yaptığını ifade etmiştir. Çalışmamızda da 0-2 yaş arasında en sık izole edilen etkenin rotavirüs olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca son bahar aylarında (% 51,2) daha fazla görülmesi literatürle uyum içindeydi. Soğuk aylarda enfeksiyon sıklığının artması solunum yolu ile yayılımını da

düşündürmektedir (153; 154). Kışın kapalı ve nemli alanlarda virüsün solunum yolu ile alımı kolaylaşır ve virüs kolayca yayılır. Rotavirüs sıklığının mevsimsel değişkenlik gösterdiği, soğuk aylarda prevalansının daha yüksek olduğu diğer çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (155; 156; 157).

Rotavirüslerin 0-2 yaş arasında en sık etken olduğu hakkında neredeyse uzlaşa sağlanmıştır. Ancak Biçer ve ark'ı (147) tarafından yapılan çalışmada 0-2 yaş arasında en sık etkenin çalışmamızdan farklı olarak norovirüs olduğu bildirilmiştir. Benzer sonuçlar Victoria ve ark'ı (158) , Wu ve ark'ı (159) tarafından da bildirilmiştir. Bu durum için iki olası açıklama yapılabilir. Birincisi, etkin oral rotavirüs aşılı ile rotavirüs sıklığında azalma sağlanmıştır. Diğer taraftan antijen değerlendirme yönteminin farklı olması sonuçları etkilemiş olabilir. Yaman ve ark'ı (160) ELISA yöntemiyle 0-2 yaş arasında rotavirüs sıklığını % 20,9 saptarken, latex aglütinasyon yöntemiyle % 25,6 olarak saptamıştır.

Sıklığında mevsimsel değişim olan rotavirüslerin aksine adenovirüslerin mevsimsel değişim göstermediği düşünülmektedir. Çalışmamızda da adenovirüs sıklığının mevsimler arasında farklılık göstermediği görülmüştür. Barnes ve ark'ı (146) tarafından yapılan çalışmada da adenovirüsler için mevsimsel değişim görülmediği doğrulanmıştır. Adenovirüs sıklığının AGE vakalarının % 2,3'ünden sorumlu olduğu gösterilen çalışmamız diğer çalışmaların bulgularıyla uyum içindeydi. Adenovirüs sıklığı Ahluwalia (161) tarafından % 4,1, Crotti (155) tarafından % 3,6, Wilhelmi (37) tarafından %3 bildirilmiştir. Türkiye'de ise Tunger ve ark'ı (162) tarafından % 7,8, Gül ve ark'ı (30) tarafından % 4,7, Biçer ve ark'ı (147) tarafından %16,2 bildirilmiştir.

Protozoal enfeksiyonlar, Türkiye'de özellikle Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde önemli bir sağlık problemine neden olmaktadır. Entamoeba enfeksiyon sıklığı ülkeler arasında değişim göstermektedir. Bu değişimden büyük oranda sosyo-ekonomik durum ve sanitasyon hizmetlerinin kalitesi sorumlu tutulmaktadır (163; 164; 165). Gelişmekte olan ülkelerde, parazitik hastalıklar sosyal ve ekonomik bir problem oluşturmakta, küçük çocuklarda daha şiddetli hastalığa neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde özellikle immün yetmezlikli bireyleri etkilemektedir (166). Naous ve ark'ı (167) tarafından yapılan çalışmada AGE tanısı olan 1395 hasta değerlendirilmiş ve rotavirüslerden (% 30,6) sonra en sık etkenin Entamoeba Histolytica olduğu (%22,3) bildirilmiştir. Entamoeba sıklığı Suudi Arabistan'da % 20,0 (163), Tanzania'da %18 (168), Yemen'de %17,1 (169), Tacikistan'da % 25,9 (170) olarak bildirilmiştir. 1993'te

CDC'in (Center for Disease Control and Prevention) raporladığı 2970 amebiasis olgusunun yarısı göçmendi (114). Çalışmamızda 2 yaşından büyük çocuklarda en sık AGE etkeni entamoeba bulunmuştur. Adölesanlarda bebeklere kıyasla daha sık görüldüğü bildirilen entamoeba (166) enfeksiyonu çalışmamızda 2 yaşından sonra daha sık görülmesi bu bulgularla uyumluydu. İlimiz bulunduğu bölge olarak Entamoeba açısından endemik bölgede yer almasına rağmen daha önceki yıllara göre entamoeba sıklığında azalma olduğu görüldü. Çalışmamızda AGE'lerin önemi bir bölümden protozoal enfeksiyonlardan olan entamoeba sorumlu edi (% 19,6). Entamoeba açısından endemik bölgede yer alan ilimizde daha önceki yıllarda tespit edilen entamoeba oranı %31,6'dan % 19,6'ya kadar azalması görüldü. Çalışmamızda bulduğumuz %19,6 oran Türkiye'nin Güney ve Güneydoğu bölgelerinde amipin %18.4 olarak belirlenen prevalansına uyumludur. İrdelenen 133 hastanın (% 37,8) ilçelerden, mülteci kamplarından ve kırsal bölgelerden başvuran riskli hastalar olması nedeniyle Türkiye'nin ortalanmasından yüksek olduğu düşünüldü. Ayrıca amobiyazis tanısında dışkıdaki özgül E.histolytica antijenini saptayan ELISA testinin bir dezavantajı olarak reconvaescent (nekahat döneminde olan), ishalleri başka bir etkene bağlı olan hastaların sonuçları de akut amobiyazis hastaları olarak değerlendirilmesi çalışmamızda bulunan entamoeba sıklığını yüksek ölçülmesine sebep olabilir.

Gastroenteritin en önemli komplikasyonu dehidratasyondur. Çocuk vücut ağırlığının %4'ünü kaybedene kadar Barnes ve ark'ı dehidratasyonun klinik bulguları ortaya çıkmadığını tespit etmişler. Rosenfeldt ve ark'ının (145) çalışmasında gastroenterit vakalarında dehidratasyon sıklığı % 18 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise bu oran % 97,4'u bulmuştur. Dehidratasyonun fizik muayene bulgularına göre değerlendirilmesi oldukça sübjektif olması, hastaların hastalık öncesi tartılarının aile tarafından her zaman bilinmemesi gibi nedenler ile dehidratasyon sıklığının yüksek olduğu düşünüldü. Hastaları geç hospitalize edilmesi, ailelerin etkili ORS tedavisi düşük olması, gerekli tıbbi hizmetlere ulaşmasında yetersizlikler ve çalışmamızda çoğunluk dehidratasyon gelişme riski yüksek 0-2 yaş grubu hasta grubu olması dehidratasyon oranlarının yüksek olmasını açıklamaktadır. Çalışmamızda hastaların %88,1'i 0-2 yaş arasındaydı. Barnes ve ark'ı (146) da hastaların çoğunun (% 67) 2 yaş altında olduğunu ifade etmiştir. Wiegering ve ark'ının (171) 3 yıl süren çalışmasında hastaların ortalama yaşı 2,4 yıldır.

Gelişmekte olan ülkelerde gastroenteritlerin büyük çoğunlukla viral nedenlerle meydana gelmesi nedeniyle, tedavinin büyük kısmını destek tedavisi oluşturmaktadır (172). Çalışmamızda gastroenterit tedavisinde SRT, probiyotik, antibiyotik ve bunların kombinasyonları tercih

edilmiştir. SRT ishal tedavisinin ilk basamaklarından birini oluşturmaktadır. Probiyotiklerin etkinliği ve güvenliği hakkındaki çalışmaların sayısı da her geçen gün artmaktadır (173). Antibiyotik tedavisi ise özellikle bakteriyel etkenler ön planda düşünüldüğünde tercih edilmektedir (174). Çalışmamızda SRT + probiyotik + antibiyotik uygulanan grupta yatış süresinin sadece SRT uygulananlardan fazla olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Bunun en muhtemel nedeni kliniği ağır vakalarda daha agresif ve kombine tedavilerin tercih edilmesidir.

Çalışmamızda AGE hastalarının ortalama yatış süresi 5.4 ± 2.8 gündü. Yatış süreleri ile MPV ($p=0.040$), MCV ($p=0.008$), pH ($p=0.032$) ve CRP ($p=0.013$) seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon izlenmişti. AGE etiyolojik etkeni, dehidratasyon varlığı ve cinsiyet hastaların yatış sürelerini etkilemiyordu. Chen ve ark'ının (143) yaptığı çalışmada bakteriyel AGE'de CRP değerlerinin ve yatış sürelerinin viral etiyolojilere kıyasla daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında CRP değerlerinin gastroenterit şiddetini yansıttığı ve dolayısıyla yatış süresiyle ilişkili olduğu söylenebilir. Dehidratasyon ise hastalarımızın neredeyse tamamında izlendiği için yatış süreleri ile ilişkilendirilememiştir. Ancak dehidratasyonun AGE'de mortalite ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (142). Dehidratasyon ve diyare varlığında sıklıkla bağırsaklardan bikarbonat kaybına bağlı olarak metabolik asidozla karşılaşılmaktadır (175). Çalışmamızda arteriyelleştirilmiş kapiller kanda pH artışıyla birlikte yatış sürelerinin uzadığı görülmüştür. İshal ve dehidratasyon asit bas dengesini bozarak baz açığına neden olmaktadır. Baz açığının dehidratasyon şiddetiyle korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (177). Çalışmamızda bu doğrultuda baz açığının yatış sürelerini uzatacağı düşünülmüş ancak bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştı ($p=0.118$). Hastaların yatış süreleri ve dehidratasyon şiddeti üzerinde birden çok değişkenin etkili olması sonuçlarımızı etkilemiş ve dolayısıyla böyle bir ilişkinin gizli kalmasına neden olmuş olabilir.

Dehidratasyon ve diyare varlığında sıklıkla bağırsaklardan bikarbonat kaybına bağlı olarak metabolik asidozla karşılaşılmaktadır. Ancak çalışmamızda pH artışıyla birlikte yatış sürelerinin uzadığı görülmüştür. Hastaların çoğunda pH değerlerinin düşük olması ve hastalardam genellikle metabolik asidozun eşlik etmesi dikkate alındığında, pH artışıyla yatış sürelerinin uzaması arasındaki ilişkiyi hastaların daha önce birinci basamak sağlık kuruluşlarında başarısız tedavi edilmesi etkisi olabilir.

MCV artışı ile yatış süresinin uzaması arasındaki ilişki. Hastaların MCV ortalaması $76 \pm 8,2$ fL, idi ve MCV ile yatış süresi arasında pozitif korelasyon vardı. Hastaların büyük bir kısmı bebek yaşında olup, 0-2 yaş arasında ay küçüldükçe hastalıklıniği daha ağır seytretmesine ve hospitalizasyon süresinin uzamasına bağılı olduğı düşünöldü.

Retrospektif çalışmaları beyaz küre sayısının bakteriyel ve bakteriyel olmayan gastroenteriti ayırmak açısından çok değerli olmadığını göstermesine rağmen, mutlak nötrofil sayısı ve çomak/nötrofil oranının bakteriyel ve bakteriyel olmayan gastroenteriti ayırmak açısından daha güçlü oldukları saptanmıştır. Hematolojik veriler, bakteriyel ve bakteriyel olmayan AGE’i güvenilir bir şekilde ayırt edememesine rağmen, klinik uygulamalarda markör göstergesi olabilir (176). Hastaların yatış sürelerinde WBC sayısının yüksek olmasının etkili olacağı düşünölebilir. Ancak çalışmamızda WBC sayısı ile yatış süresi arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p=0.092$). Daha uzun bir zaman diliminde ve fazla hastanın değerlendirildiğı prospektif bir dizayndaki çalışmayla bu ilişki daha iyi gösterilebilir diye düşünöyoruz. Al Laham ve ark’ı tarafından yapılan çalışmada AGE hastalarında demir eksikliği anemisi sıklığında artış izlendiğı bildirilmiştir (177). Bizim çalışmamızda AGE’li hastalarında demir eksikliği sıklığında artışı ilişkilendirilememiştir. Anemi hemoglobin değerinin yaş grubuna göre olması gerekenden -2 standart deviasyon altında olması olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda ortalama hemoglobin seviyesi (Hb) $11,1 \pm 1,6$ g/dl, MCV $76 \pm 8,2$ fL, RDV değeri $12,9 \pm 2,4$ olup, 90 hastanın (% 25,5) hemoglobin değeri 2 standart deviasyon altında olup, 262 hastanın ise (%74,5) hemoglobin değeri yaşa göre 2 standart deviasyon üzerinde olduğı tespit edildi. Ölkemizde yapılan değişik çalışmalarda demir eksikliği anemisinin genel olarak sıklığı %30 ile %78 arasında değişen oranlarında bildirilmiştir (178). AGE’li hastalarda dehidratasyona bağılı hemokonsatrasyn gelişmesine sekonder Hemoglobinde geçici artma olduğundan, gerçekte hastalarda mevcut olan anemi sıklığının rölatif olarak daha düşük bulunulduğı düşünölebilir.

Bakteriyel AGE’de CRP değerlerinin ve yatış sürelerinin viral etiyolojilere kıyasla daha uzun olduğü bildirilmiştir (179). CRP değerlerinin gastroenterit şiddetini yansıttığı ve dolayısıyla iyileşme ve yatış süresiyle ilişkili olduğü söylenebilir. Bizim çalışmamızda hastaların CRP ortalama seviyesi 2.54 ± 8.98 mg/L’ydi (median 0.41, min-max 0.01-11,7 mg/L). Yatış süresi ile CRP seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon izlendi ($p=0.013$).

MPV (mean platelet volüm) platelet aktivasyonunun ve inflamasyonun bir göstergesidir. Büyük trombositler daha aktif fonksiyon göstermektedir. Çok sayıda çalışmada sistemik hastalıklarla MPV arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bunlar arasında ailevi akdeniz ateşi (180), obezite (181), böbrek hastalıkları (182) ve ateroskleroz (183) yer almaktadır. Gastroenteritle ilişkili çalışmaları ise sınırlıydı. Çelik ve ark'ının 2015 yılında yaptığı çalışmada MPV seviyelerinin entamoeba kaynaklı gastroenteritlerde artış gösterdiği ifade edilmiştir (184).

Matowicka-Karna ve ark'ı (185) ise Entamoeba ile enfekte olmuş hastalarda MPV düzeyinin düştüğünü ifade etmiştir. Mete ve ark'ı (174) ise 2014 yılında rotavirüs kaynaklı gastroenteritlerde MPV düzeylerinin düşme eğiliminde olduğunu bildirmiştir. Dolayısıyla enflamasyonla seyreden hastalıklarda ve enfeksiyonlarda MPV düzeyinin hem arttığı hem de azaldığı gösterilmiştir. Farklı bir deyişle MPV, sistemik enflamasyonun şiddetine göre değişen oranda negatif ya da pozitif akut faz reaktanı olarak görev almaktadır (186). MPV değerinin düşük dereceli enflamasyonda artması, büyük trombositlerin dolaşıma fazla salınmasıyla; buna karşın, MPV değerinin daha ciddi enflamasyonlarda azalması büyük trombositlerin dolaşımda tüketilmesiyle açıklanmaktadır. Çalışmamızda bunu doğrular yönde veriler elde edildi. AGE'ye bağlı yatış sürelerinin uzaması ile birlikte MPV değerinin değişmesi gösterilmiştir.

Gastroenteritlerin çocuk ölümlerinde önemli bir neden olduğu düşünüldüğünde, gastroenterilerin önlenmesi büyük önem taşımaktadır. En sık etkenin virüsler olması nedeniyle dikkatler rotavirüs üzerine çekilmektedir. Yapılan iki geniş ölçekli çalışmada (her birinde 60.000'den fazla çocuk değerlendirilmiştir), iki oral rotavirüs aşısının güvenlik ve etkinliği doğrulanmıştır (187; 188). Rotavirüs kaynaklı gastroenteritlerin önlenmesinde bu aşuların önemi büyüktür. Bakteriyel gastroenteritle özellikle küçük çocuklarda iyi pişmemiş etlerin tüketilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Ayrıca çocuğun çevresel kaynaklarından (yüzme havuzu, hayvan çifliği, ortak yaşam alanı) etken bakteriler bulaşabilmektedir. Paraziter enfeksiyonlar da ise hijyen ve sanitasyonun etkisi büyüktür. Bu nedenle ellerin yıkanması, peçete veya diğer temizlik ürünlerinin usulüne uygun bir şekilde kullanımdan sonra ortadan kaldırılması, sık havalandırma, yiyecek ve içeceklerin hazırlanması ve muhafazasına dikkat edilmesi gibi hijyeni arttırıcı önlemlerle gastroenteritlerin ihmal edilemeyecek bir kısmı önlenebilir. Hastane ortamlarında hijyenin önemi nazokomiyal enfeksiyonlar nedeniyle daha da büyüktür. "Dünya Sağlık Örgütü" gastroenterit gibi nedenlerin azaltılması için güvenli gıda saklanması, hazırlanması ve tüketimi için bir rehber oluşturmuştur (142).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Kesitsel bir çalışma olduğu için dizaynı ayrı kısıtlılıklarını içermektedir. Neden - sonuç ilişkisine tam ulaşılmamaktadır. Çalışmamızda klinik şüphe varlığına rağmen bakteriyel gastroenteritlerden sadece salmonella ve shigella laboratuvar olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle bakteriyel nedenlerin sıklığı hakkında yorum eksiktir. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda, rotavirüs aşılama oranı, çalışma yapılan zaman diliminde rotavirüs aşılama Sağlık bakanlığının rutin aşılama takviminde olmaması nedeniyle ve klinik kayıtlarımızda aksını bulmadığından hesaplanmamıştır. Etkin oral rotavirüs aşıları ile rotavirüs sıklığında azalma sağlanması illeredeki zamanlarda bu özelliği dikkate alınması ve daha geniş bir değerlendirme yapılması gerekli olabilir. Çalışmamızda 352 AGE hastasını değerlendirilmesine rağmen, ishal şikayeti olan hastaların bir kısmının hastaneye başvurmada farklı sebepler ile ciddi gecikmeler olduğu söylenebilir.

Çalışmamız çocuk ölümlerinin önemli bir bölümünü oluşturan gastroenteritler hakkındaki bilgileri genişletmiştir. Özellikle rotavirüslerin gastroenteritlerin büyük çoğunluğundan sorumlu olması günümüzde oral aşı uygulaması olan rotavirüslerin önlenmesiyle gastroenteritler ve buna bağlı komplikasyonlar önlenerek gastroenteritlerin hasta ve toplum üzerindeki yükü hafifletilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisinde 2015-2016 yılları hospitalize edilen 352 akut gastroenterit hastası retrospektif olarak değerlendirilerek, çocukluk çağında sık görülen gastroenteritler hakkındaki bilgilerimiz genişletilmiştir.

1. Hastaların % 25,3'ü 2015 yılında % 74,7'si 2016 yılında başvurmuştu. Hastaların %61,1'i erkek, % 38,9'u kızdı.

2. Hastaların 310'nu (% 88,1) 0-2 yaş arasındaydı.

3. Hastalar en çok son bahar ayında (%43,2) başvurmuştu

4. Hastaların en çok hospitalize edildiği ay Ekim ayıydı (% 17,3), bunu Kasım (% 15,6), Temmuz (% 10,8) ve Eylül (% 10,5) ayı izlemekteydi.

5. Hastaların % 62,2'si şehir merkezlerinde, % 20,5'i ilçelerde, % 15,1'i köylerde, % 2,3'ü ise mülteci kamplarda yaşamaktaydı.

6. Hastaların % 41,8'i hospitalize etmeden önce başka bir sağlık kuruluşuna başvurmuş ve tedavi görmüş.

7. Hastaların % 64,2'sinde hafif derecede, % 31,8'inde orta derecede, % 1,4'ünde ağır derecede dehidratasyon vardı.

8. Çalışmamızda 352 gastroenterit vakası değerlendirilmiş olup, en sık etken % 24,4 ile rotavirüsdü. Bunu Entamoeba histolytica (% 19,6), adenovirüs (% 2,3) izlemekteydi. Hastaların % 53,7'inde ise etken tespit edilememişti,

9. Rotavirüse bağlı AGE sonbahar ayında diğer aylardan daha fazla görülmekteydi ($p=0.044$). Rotavirüsün en sık görüldüğü aylar sırasıyla Ekim (% 24,4), Kasım (% 19,8) ve Aralık (% 10,5)

10. Rotavirus aşılama illerdeki dönemlerde rutin bağışıklanma programına dahil edildikten sonra AGE etkeni olarak Rotavirus görülme sıklığında azalma beklenir ve diğer viral etkenlerin sıklığı artacağından norovirüs ve astrovirüs antijeni değerlendirilmesi rutin bakılması söz konusu olacağı beklenebilir.

11. Bazı çalışmalara göre rotavirüsün kızlarda, adenovirüsün ise erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiş, çalışmamızda erkek hastaların 53'ünde (% 24,8) rotavirüs antijeni, 5'inde (% 2,3) adenovirüs antijeni tespit edilirken, kızların 33'ünde (% 29,3) rotavirüs antijeni, 3'ünde

(% 2,1) adenovirüs antijeni tespit edilmişti. Bu durum çalışmamızda kısmen doğrulanmış oldu, ama cinsiyetlere göre AGE etkenlerinin dağılımı istatistiksel olarak güvenli değildi (p=0.391). Bu durum izlenen hasta sayısı azlığına bağlı olduğu düşünüldü.

12. Rotavirüslerin 0-2 yaş arasında en sık etken olduğu hakkında neredeyse uzlaşa sağlanmıştır. Çalışmamız da 0-2 yaş arasında en sık izole edilen etkenin rotavirüs olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca son bahar aylarında (% 51,2) daha fazla görülmesi literatürle uyum içindeydi. Soğuk aylarda enfeksiyon sıklığının artması solunum yolu ile yayılımını da düşündürmektedir Kışın kapalı ve nemli alanlarda virüsün solunum yolu ile alımı kolaylaşır ve virüs kolayca yayılır. Rotavirüs sıklığının mevsimsel değişkenlik gösterdiği, soğuk aylarda prevalansının daha yüksek olduğu diğer çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır.

13. Çalışmamızda AGE'lerin etkeni olan Rotavirüslerin insidansi değerlendirildiği zaman dilimi içinde Rotavirüs aşılı Sağlık Bakanlığın Ulusal Bağışıklama programında yer almadığı için retrospektif olarak değerlendirdiğimiz hastalarda Rotavirüs profilaksisi hemen hemen kullanılmamıştır. Rotavirüs aşılı Sağlık Bakanlığın Ulusal Bağışıklama programında rutin olarak kullanmaya başladığından sonra akut ishal etkenleri arasında Rotavirüs sıklığı azalması söz konusu olduğundan AGE'lerin etkeni olan Rotavirüslerin insidansi yeni bir çalışmada araştırılmalıdır.

14. Bakteriyel etkenlerden sadece salmonella ve shigella gibi şiddetli akut bakteriyel gastroenterit etkenleri değerlendirilmiştir. Diğer bakteriyel analizler ise sadece özel istek ile çalışılmaktadır. Bu nedenle bakteriyel gastroenteritlerin sıklık rakamları çalışmamızda kısmen değerlendirilemiştir.

15. Çalışmamızda AGE'lerin önemi bir bölümünden protozoal enfeksiyonlardan olan entamoeba sorumlu idi (% 19,6). Bu oran Türkiye'nin Güney ve Güneydoğu bölgelerinde amipin %18,4 olarak belirlenen prevalansına uyumluydu. İrdelenen 133 hastanın (% 37,8) ilçelerden, mülteci kamplarından ve kırsal bölgelerden başvuran riskli hastalar olması nedeniyle Türkiye'nin Güney ve Güneydoğu bölgelerindeki ortalananmasından yüksek olduğu düşünüldü.

16. Çalışmamızda AGE hastalarının ortalama hospitalizasyon süresi $5,4 \pm 2,8$ gündü. Yatış süreleri ile MPV (p=0.040), MCV (p=0.008), pH (p=0.032) ve CRP (p=0.013) seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir

KAYNAKLAR

1. Bishop WP, Ulshen M. Bacterial Gastroenteritis. *Pediatric Gastroenterology*. *PediatrClin North AM* 1988; 35: 69-87.
2. Offit, P. A., & Clark, H. F. (2000). Rotavirus. G. L. Mandell, J. E. Bennett, & R. Dollin içinde, *Principles and Practices of Infectious Diseases* (s. 1695-1703). Philadelphia: Churchill Livingstone.
3. Bulut, Y., İşeri, L., Agel, E., & Durmaz, B. (2003, 10). Akut Gastroenterit Ön Tanılı Çocuklarda Rotavirüs Pozitifliği. *İnönü Üniversitesi Tıp Bülteni*, 143-145.
4. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gandrel D, Hoeksta JH, Shamir R, Szajewska H European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterolog. *Diseases evidence-based guide- lines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 Suppl 2: S81-122.
5. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008
6. Assis AM. Growth faltering in childhood related to diarrheae: A longitudinal community based study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:1317-1323.
7. Uysal G, Doğru U, Aysev D, Karabiber N. *Campylobacter jejuni* gastroenteritis in Turkish children. *Infection* 1997; 25:159-62.
8. Nataro JP. Diarrheagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland and New Haven, Connecticut. *Clin Infect Dis* 2006; 43:402-407.
9. Olesen B, Neimann J, Böttiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, Helms M, Scheutz F, Olsen KE, Krogh K, Petersen E, Molbak K, Gerner-Smidt P. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: A case-control study. *Journal of Clinical Microbiology*.
10. Ulutan F. Akut ishalli hastaya yaklaşım. İçinde; Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M(Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2004; s. 745-750.
11. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375:1969-87.

12. Taşar M.A. Ağızdan sıvı tedavisi. *Klinik Pediatri*, 2003;2:52-58.
13. Jin-Soon Suh, Won-Ho Hahn, Syoung-Soo Cho. Recent advances of oral rehydration therap (ORL). *Electrolyte Blood Press* 2010;8:82-86.
14. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Ed./Richard E. Behrman, Robert M.Kliegman, Hal B. Jenson. 2007
15. Michael B. Cohen. Etiology and mechanism of acute infectious diarrhea in infants in the united states. *J. Pediatr* 1991; 118:34-39.
16. Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Dodi I, Viridis R, Abelli LA, Aloisi A, Zerbini L, Valcavi P, Calderaro A, Bernasconi S, Izzi GC, Dettori G, Chezzi C. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2004 Aug; 75(2):100-6.
17. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (4th ed) vol 1, W.B. Saunders Co. 1998:567-601.
18. Mitchell DK, Pickering LK. Gastroenteritis. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (Eds.). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10th ed. Missouri: Mosby Year Book 1998; p.116-139.
19. Transmission electron micrograph of intact rotavirus particles (Image: CDC).
20. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565–572.
21. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, Jiang B, Gentsch JR. Rotavirus vaccines: Current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368: 323–332.
22. Velazquez FR, Matson DO, Cavla JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *New Eng J Med* 1996; 335: 1022-1028.
23. Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA* 1993; 269: 627–629.
24. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004: 2110–2133.
25. Kapikian AZ (2007) Rotaviruses. In Knipe DM, Howley PM et al. (eds) *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkin, 1917-74.

26. Staat MA, Azimi PH, Berke T Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, Pickering LK, Matson DO. Clinical Presentations of Rotavirus Infection Among Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 221-227.
27. Yalçın I, Uzel N, Salman N, Somer A, Önes Ü. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds). *Pediatric (3. baskı) cilt 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 559-561,
28. Thomas PD, Pollock RC, Gazzard BG. Enteric viral infections as a cause of diarrhoea in the acquired immunodeficiency syndrome. *HIV Med* 1999; 1: 19-24.
29. American Academy of Pediatrics. Summaries of Infectious Diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27th)*: Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 201.
30. Gül M, Garipardıç M, Çıragil P, Aral M, Karabiber H, Güler İ. 0-5 Yaş Arası Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Tıp 40/41 Araştırılması. *ANKEM Derg* 2005; 19: 64-67.
31. Xu L, Harbour D, McCrae MA. The Application of Polymerase Chain Reaction to the Detection of Rotaviruses in Faeces. *J Virol Methods* 1990; 27: 29-38.
32. King CK, Glass R, Breese JS, et al: Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR* 2003; 52:1-.
33. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 198 –208.
34. Dennehy PH. Acute Diarrheal Disease in Children: Epidemiology, Prevention and Treatment. *Infectious Diseases Clinics of North America* 2005; 19: 585-602.
35. ALTINDİŞ, M. (2006). “Rotavirus infeksiyonları ve Epidemiyolojisi” *TM C M mikrobiyoloji Haber Dergisi* 3: 8 -10 .
36. MURRAY, PR. ROSENTHAL, KS. PFALLER, MA. (2010). *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı. Çeviri Editörü: Başustaoglu A. Atlas Kitapçılık. Ankara, 509-515, 601.
37. WILH ELM I, ROMAN, E. SANCHEZ-FAUQUIER, A. (2003). Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*, 9: 247-262.
38. Mahendraker AG, Dutta PK, Urmil AC, Moorthy TS. A study of medicosocial profile of under five children suffering from diarrhoeal diseases. *Indian J Matern Child Health* 1991; 2 (4): 127-30.
39. Thornton AC, Jennings-Conklin KS, McCormick MI. Noroviruses: Agents in Outbreaks of Acute Gastroenteritis. *Disaster Manage Response* 2004; 2: 4-9.

40. Zeng D, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006; 346: 312 – 323.
41. Koo HL, Ajami N, Atmar RL, Dupont HL. Noroviruses: The Principal Cause of Foodborne Disease Worldwide. *Discov Med.* 2010; 10(50): 61-70.
42. Said MA, Perl TM, Sears CL. Gastrointestinal Flu: Norovirus in Health Care and Long-Term Care Facilities. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1202-8.
43. Treanor JJ, Dolin R. Norwalk Virus and Other Caliciviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, (Editors). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed., Vol. 2. Philadelphia:Churchill Livingstone, pp. 1949-1956, 2000.
44. Glass IR, Noel J, Ando T, Fankhauser R, Belliot G, Mounts A, et al. The epidemiology of enteric Caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics. *J Infect Dis* 2000; 181(1):254-261.
45. Çelebi S, Ayyıldız A, Babacan M, Tuncel ME: İvegen ishali 0-2 yaş grubu çocuklarda enteropatojenlerin bulunma oranları. *İnfeksiyon dergisi* 1992;6:31-4.
46. Eroğlu C. Akut İshali Hastaya Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2008: 171-178.
47. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Diarrheal disorders. In Roy CC, Silverman A, Alagille D (eds) *Pediatric Clinical Gastroenterology* 4th ed St Louis Mosby 1995; pp216-227.
48. Caul EO. Viral gastroenteritis: small round structured viruses, caliciviruses and astroviruses. *J ClinPathol* 1996; 49: 959-64.
49. Gomez HF, Cleary TG. Shigella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (15th ed) Philadelphia: WB Saunders Co. 1996:791-792.
50. Pickering LK, Synder JD. Gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed) Philadelphia: WB Saunders Co. 2000:765-8.
51. Doğançlı L, Baylan O, Albay A, Gün H. Bacterial pathogens in childhood diarrhea in Turkey. *PedInfect Dis J* 1997; 16:1096-7.
52. Brunser o, Espinoza J, Brunser AM. Etiology of Diarrhea: Bacteria and Parasites. In: Gracey M, Walker-Smith JA, eds. *Diarrheal Disease. Nestle Nutrition Workshop Series Vol 38*, Lippincott-Raven comp. 1997;13-39.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary of foodborne illness selected sites, United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:340-3.
54. Khoshoo V, et al. Salmonella typhimurium associated severe protracted diarrhea in infants and young children. *JPGN* 1990;10:33-36.

55. Hohmann EL. Nontyphoidal Salmonellosis. *Infect Dis Society* 2001;32:263-9.
56. Crum-Cianflane NF. Salmonellosis and the GI Tract: More than Just Peanut Butter. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(4):424-31.
57. Todd B. The increasing risk of Salmonella infections. Food industry practices inadequate regulation and antimicrobial resistance heighten concerns. *Am J Nurs* 2006;106:35-37.
58. Çocuklarda Tifo: 30 Olgunun Değerlendirilmesi Mahmut Abuhandan, Veysi Almaz, Yeşim Oymak *Klimik Dergisi* 2012; 25: 28-30). Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 198 –208.
59. Arduino RC, DuPont HL. Enteritis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. In: Armstrong D, Cohen J (Eds.). *Infectious Diseases*. 1st. ed. London: Mosby,1999; Section 2; 35.1-10.
60. Budak F, Gür D, Dünder V, Gülay Z. Salmonella kökenlerinden antibiyotiklere direnç ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların sıklığı. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17:189-95.
61. Öztürk R. Akut infeksiyöz ishaller. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). *İç Hastalıkları. 2. Baskı*. Ankara: Ertem Matbaası, 2003; 3041-57.
62. Torres AG. Current aspects of Shigella pathogenesis. *Rev Latinoam Microbiol* 2004; 46: 89-97.
63. Ratchtrachenchai OA, Subpasu S, Hayashi H. Prevalence of childhood diarrhoea associated Escherichia coli in Thailand. *J Med Microbiol* 2004;53:237-43.
64. Hartman AB, Essiet II, Isenbarger DW, Lindler LE. Epidemiology of tetracycline resistance determinants in Shigella spp and enteroinvasive Escherichia coli: Characterization and dissemination of tet(A). *J Clin Microbiol* 2003;41-1023-32.
65. Erdem B. Enterobacteriaceae, İçinde: Ustaçelebi Ş, (ed.). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji 1. Baskı*, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999; 471-515.
66. O'Brien AD, La Veck GD, Thompson MR, Formal SB: Production of Shigella dysenteriae type1-like cytotoxin by Escherichia coli. *J Infect Dis*1982; 146:763- 769.
67. Söyletir G, Topçu AW. Akut Bakteriyel İshaller. İçinde: Topçu A W, Söyletir G,Doğanay M (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları. 1. Baskı*, Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul, 1996; 605-618.
68. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Escherichia, Shigella ve Salmonella (çeviri: B. Levent). İçinde: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT,Tanyüksel M (Editörler). *Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Atlas Kitapçılık 2009: s. 670-700.

69. Clarke SC. Diarrhoeagenic *Escherichia coli* an emerging problem. *Diagn Microbiol Infect* 2001; 41(3):93-8.
70. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, et al. Diarrhea in American infants and young children in the community setting: Incidence, clinical presentation and microbiology. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:2-7.
71. Trabulsi LR, Keller R, Tardelli Gomes TA. Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2002;8:508-513.
72. Fagundes-Neto U, Scaletsky IC. The gut at war: The consequences of enteropathogenic *Escherichia coli* infection as a factor of diarrhea and malnutrition. *Sau Paulo Med J* 2000;118:21-29.
73. Hung DB, Mohanty A, DuPont HL, et al. A review of an emerging enteric pathogen: Enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2006;55:1303-1311.
74. Smith HR, Cheasty T, Rowe B. Enteroaggregative *Escherichia coli* and outbreaks of gastroenteritis in UK. *LANCET* 1997;350:814-15.
75. Cobeljic M, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with an outbreak of diarrhea in a neonatal nursery ward. *Epidemiol Infect* 1996;117,11-16.
76. Steiner TS, Lima AAM, Nataro JP, Guerrant RL. Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause IL-8 release from intestinal epithelial cells. *J Infect Dis* 1998;177,88-96.
77. Rosenberg- Arska M, Visse M. Enterobacteriaceae. In; Cohen J, Powderly WG (Eds). *Infectious Diseases* 2nd ed. Philadelphia; Elsevier, 2004; 2189-2202.
78. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Micro Rev* 1998; 11: 142-201.
79. Rendon MA, Saldana Z, Erdem AL, Monteiro-Neto V, Vazquez A, Kaper JB, Puente JL, Giron JA. Commensal and pathogenic *Escherichia coli* use a common pilus adherence factor for epithelial cell colonization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10637-42.
80. Trachoo N. *Campylobacter jejuni*: An emerging pathogen *Songklanakarın J. Sci. Technol*, 2003; 25(1):141-157.
81. Öztürk R, Midilli K, Okyay K, Eroglu C, Aygün G, Kenani Y, Sarsan A. Çocuk ve Erişkin Yaş Grubu Sürgün Olgularında *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* Sıklığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 1994; 24:42-45.li.
82. Ketley JM. Pathogenesis of Enteric *Campylobacter* Infection. *Journal of Applied Microbiology*, 2001; 90:455-565.

- 83.** Allos BM, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Campylobacter Infectious Diseases*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd ed. 2004; 1686-1691.
- 84.** Taylor DN, Blaser MJ. *Campylobacter infections*. In: Evans AS, Brachman PS (Eds.). *Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control*, 2th ed. Newyork and London: Plenum Medical Book Company, 1991; 151-60.
- 85.** Blaser M, Alos BM. *Campylobacter jejuni and Related Species*. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious diseases*, 6th. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 2: 2548-55.
- 86.** Rudi K, Hoidal HK. Direct real-time PCR quantification of *Campylobacter jejuni* in chicken fecal and cecal samples by integrated cell concentration and DNA purification. *Appl Environ Microbiol*, 2004; 70(2):790-7.
- 87.** O'Leary J, Corcoran D. Comparison of the EntericBio multiplex PCR system with routine culture for detection of bacterial enteric pathogens. *J Clin Microbiol*, 2009; 47(11):3449-53.
- 88.** Haşçelik G. *Campylobacter Türleri*. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2215-2223.
- 89.** Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile colitis: Current concepts*. *N Eng J Med* 1994;330:257-262.
- 90.** Speelman P, McGlaughlin R, Kabir I, et al. Differential clinical features and stool findings in shigellosis and amoebic dysentery. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:549-551.
- 91.** Stoddard JJ, Wechsler DS, Nataro JP, Casella JF. *Yersinia enterocolitica* infection in a patient with sickle cell disease after exposure to chitterlings. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:153-.
- 92.** Berktaş M, Kurtoğlu G, Bozkurt H, Güdüoğlu H, Bayram Y, Kutluay N. *Yersinia enterocolitica* ve *Yersinia pseudotuberculosis*'in çeşitli enfeksiyonlardaki rolü ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıkları. *İnfek Derg.* 2003;17:259-264.
- 93.** Bartlett JG. *Clostridium difficile: clinical considerations*. *Rev Infect Dis* 1990; 12: p. 243.
- 94.** Bartlett JG. *Clostridium difficile: clinical considerations*. *Rev Infect Dis* 1990; 12: p. 243.
- 95.** Ananthkrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(1): 17-26. Khoshoo V, et al. *Salmonella typhimurium* associated severe protracted diarrhea in infants and young children. *JPGN* 1990;10:33-6.

96. Fekety R. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (Eds.). Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995; p.978.
97. Leclair MA, Allard C, Lesur O, Pépin J. Clostridium difficile infection in the intensive care unit. J Intensive Care Med 2010; 25(1): 23-30.
98. Barnett JS. Clostridium difficile: a new look at an old but increasingly deadly infection. JAAPA 2012; 25(1): 32-6.
99. Youssef M, Shurman A, Bougnoux ME, Rawashdeh M, Bretagne S, Strockbine N: Bacterial, viral and parasitic enteric pathogens associated with acute diarrhea in hospitalized children from northern Jordan. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2000; 28: 257-263.
100. Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, Jiang ZD, Kaplan MA, Dupont HL. Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. Pediatr Infect Dis J. 1999 Feb; 18(2): 94-7.
101. Badger VO, Ledebor NA, Graham MB, Edmiston CE Jr. Clostridium difficile: epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012; 36(6): 645-62.
102. Büyükbaba Ö, Uyar A, Babaoğlu G, Katrancı H, Kırkoyun H, Büğet E. Dışkı örneklerinde Giardia intestinalis Antijeninin ELISA ile Araştırılması ve Sonuçların Mikroskopi ile karşılaştırılması. Klimik Dergisi 1997; 10:63-65.
103. Türk M, Şener AG, Orhon M, Candüz K, Yurtsever SG, Türker M. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2002-Haziran 2003 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2004; 28(2):100-102.
104. Özbilgin A. Bağırsak Protozoonları. ANKEM Dergisi 2006; 20(Ek 2): 166- 169.
105. Özçelik S. Kamçılı protozoonlar ve Yaptıkları Hastalıklar. Ustaçelebi Ş.(editör) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; 1191-1207.
106. Tanyüksel M. Giardia lamblia. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2571-2580.
107. TB Gardner, DR Hill. Treatment of giardiasis. Clinical microbiology reviews. Am Soc Microbiol, 2001.

108. Ak M, Tanyüksel M, Dağcı H. Amoebiasis. Özcel M.A (editör.). Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:22. 2007; s.279-307.
109. Markell EK, John DT, Krotoski WA: Markell and Voge's Medical Parasitology WB Saunders Company, Philadelphia (1999).
110. Yılmaz M. Amipler ve Yaptığı Hastalıklar. Ustaçelebi Ş. (editör) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; s. 1209-1220.
111. Yakut M, Özden A. Amip, amebiasis ve ilişkili hastalıklar. Güncel Gastroenteroloji. 2008; 12(2): s.81-97.
112. Anonymous. WHO/PAHO/UNESCO, Report of a consultation of experts on amebiasis. Weekly Epidemiology Record 1997;72:97-99.
113. CDC. Laboratory diagnosis of amebiasis. Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar.
114. CDC. Amebiasis. Entamoeba histolytica. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern.
115. CDC. Amebiasis: Entamoeba histolytica - Laboratory diagnosis. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern.
116. Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriotts D, Ellis J, Harkness J. Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species. Clin Microbiol Rev 2007, p. 511-32.
117. SL Stanley Jr. Amoebiasis. Lancet 2003; 361: 1025-34.
118. Karli, Arzu, et al. "The incidence of Cryptosporidium infection in children with diarrhea/Ishalli cocuklarda Crptosporidium sikligi." Journal of Pediatric Infection, vol. 7, no. 3, 2013, p. 92+. Academic OneFile, Accessed 11 July 2017.
119. Koletzko S, Osterrieder S. Acute Infectious Diarrhea in Children. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 539-548.
120. Bhutta ZA. Acute Gastroenteritis in Children. Nelson Textbook of Pediatrics 19 th Edition Chapter 332. Kliegman RM, Behrman RE, Stanton BF, Geme JW, Schor NF. Philadelphia 2011; 1323-1339.
121. Tieder JS. Training pediatricians to follow guidelines for the management of acute gastroenteritis improves guideline adherence and reduces the duration of diarrhoea in young children. J Pediatr 2010;156:226-30.
122. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute. Gastroenteritis in Children in Europe: Executive Summary. JPGN 2008;46:619-21.

123. Kutlu T. İshalli Çocuğun Beslenmesi ve Oral Rehidratasyon Tedavisi. *Pediatric Aciller Sempozyumu* 14-15 Haziran 2001: 155-164.
124. Szajewska H, Dziechciarz P. Gastrointestinal infections in the pediatric population. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010; 26: 36-44.
125. Sazie ESM, Titus AE. Rapid diagnosis of *Campylobacter* enteritis *Ann Intern Med* 1982; 62-96
126. Hruska JF. Gastrointestinal and intraabdominal Infections. In: Reese RE, Betts RF (Eds.). *A practical Approach to Infectious Diseases*. Boston: Little Brown and Company; 1991: 305.
127. Guerrant RL, Araujo V, Soare E, Kotloff K, Lima AA, Cooper WH, Lee AG. Measurements of fecal lactoferrin as marker of fecal leukocytes. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1238.
128. Aktaş O, Tuncel E. Diyarli Hastalarda *Campylobacter jejuni* yönünden bir araştırma. *Mikrobiyol Bül* 1987; 21:79.
129. UNICEF, WHO; *Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done*, 2009.
130. Newsholme P. Why Is L-Glutamine Metabolism Important to Cells of the Immune System in Health, Postinjury, Surgery or Infection *J. Nutr.* 2001: 2515S-stem in Health, Postinjury, Surgery or Infection *J. Nutr.* 2001: 2515S-2522S.
131. Gutierrez C, Villa S, Mota FR, Calva JJ. Does an L-glutamine-containing, Glucose-free, Oral Rehydration Solution Reduce Stool Output and Time to Rehydrate in Children with Acute Diarrhoea A Double-blind Randomized. Clinical Trial. *J Health Popul Nutr.* 2007 September; 25(3): 278–284.
132. Özmert E, Yurdakök E, Aslan D, Yalçın SS and Yardım M. Clinical characteristics of transient glucose intolerance during acute Diarrhoea. *Acta Pediatr* 1999: 1071-1073.
133. Zaman K, Yunus M, Rahman A, Chowdhury HR and Sack DA. Efficacy of a packaged rice oral rehydration solution among children with cholera and cholera-like illness. *Acta Pediatr* 2001: 505-510.
134. WHO. “The evolution of diarrhoeal and acute respiratory disease control at WHO” *Achievements 1980-1995 in Research, Development and Implementation*; WHO/CHS/CAH/99.12 : s.n.
135. Vandenplas Y, De Hert SG, Probiotic study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotic vs. placebo for acute gastroenteritis in children. *Aliment pharmacol ther.* 2011; 34(8): 862-7.

136. Erkan T. Akut Gastroenteritlerde Medikal Tedavi. Yaz İshalleri Besin Zehirlenmeleri Sempozyumu Haziran 1998: 63-72.
137. Practice guideline: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality. Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Pediatrics 1996 Mar;97(3): 424-35.
138. Bönig AP, Ramírez NS, Karmaus W, Petersen G, Davis S, Forster J. Breastfeeding protects against acute gastroenteritis due to rotavirus in infants. Eur J Pediatr 2010; 169(12): 1471-6.
139. Eidelman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, et al. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Section on Breastfeeding Pediatrics 2012;129:e827-841.
140. World Health Organization . The treatment of diarrhoea, a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, Switzerland: 2005. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593180.pdf>.
141. Trier JS, Bjorkmann DJ. Esophageal, gastric and intestinal candidiasis. Am J Med 1984 Oct 30;77(4D):39-43.
142. Elliott, Elizabeth Jane. "Acute Gastroenteritis in Children." BMJ : British Medical Journal 334.7583 (2007): 35–40. PMC. Web. 7 July 2017.
143. Chen, S. M., et al. (2006). "Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan." J Formos Med Assoc 105(12): 964-970.
144. Brandt C D, Kim H W, Rodriguez W J, Arrobio J O, Jeffries B C, Stallings E P, Lewis C, Miles A J, Chanock R M, Kapikian A Z, Parrott R H. Pediatric viral gastroenteritis during eight years of study. J Clin Microbiol. 1983;18:71–78.
145. Rosenfeldt, V., et al. (2005). "Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers." Pediatr Infect Dis J 24(11): 962-965.
146. Barnes, G. L., et al. (1998). "Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne, Australia, from April 1980 to March 1993." J Clin Microbiol 36(1): 133-138.
147. Bicer, Suat et al. "A Retrospective Analysis of Acute Gastroenteritis Agents in Children Admitted to a University Hospital Pediatric Emergency Unit." Jundishapur Journal of Microbiology 7.4 (2014): e9148. PMC. Web. 9 July 2017.
148. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F, Bak M, Yaprak I, Ozkinay F, Ozkinay C. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. Turk J Pediatr. 2003 Oct-Dec;45(4):290-4.

149. Bass DM. Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders; 2004.
150. Palumbo E, Malorgio C, Siani A, Bonora G. Diarrhoea in children: aetiology and clinical aspects. *Infez Med.* 2009;17(2):95–9.
151. İnan N, Ünsür EK, Demirel A, Mamçu D, Sönmez E, Arısoy A. Akut Viral Gastroenterit Ön tanılı Vakalarda Rotavirus, Adenovirus Ve Norovirus Sıklığının Araştırılması. *Ankem Derg* 2014; 28: 14-9.
152. Kirkwood CD, Bogdanovic-Sakran N, Cannan D, Bishop RF, Barnes GL. National rotavirus surveillance program annual report 2004-5. *Commun Dis Intell* 2006;30:133-6.
153. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ.* 1990; 68(2): 171-7.
154. Sugeçti ve ark. Akut Gastroenteritli Çocuklarda İmmünokromatografik Olarak Enterik Adenovirus ve Rotavirus Antijen Varlığının Mevsimsel Prevelansı 2015; 9: 161-5.
155. Crotti D, D'Annibale ML, Fonzo G, Medori MC, Ubaldi M. [Enteric infections in Perugia's area: laboratory diagnosis, clinical aspects and epidemiology during 2001]. *Infez Med.* 2002;10(2):81–7.
156. Levy K, Hubbard AE, Eisenberg JN. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1487–96.
157. Atchison CJ, Tam CC, Hajat S, van Pelt W, Cowden JM, Lopman BA. Temperature-dependent transmission of rotavirus in Great Britain and The Netherlands. *Proc Biol Sci.* 2010;277(1683):933–42.
158. Victoria M, Carvalho-Costa FA, Heinemann MB, Leite JP, Miagostovich M. Prevalence and molecular epidemiology of noroviruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(7):602–6.
159. Wu FT, Liang SY, Tsao KC, Huang CG, Lin CY, Lin JS, et al. Hospital-based surveillance and molecular epidemiology of rotavirus infection in Taiwan, 2005-2007. *Vaccine.* 2009;27 Suppl 5:F50–4.
160. Yaman A, Cetiner S, Alhan E, Tasova Y, Apan TZ, Aksungur P, et al. Ishalli cocuklarda rotavirus prevalansının ELISA ve Lateks aglutinasyon metodu ile arastirilmesi. *Infeksiyon Derg.* 1997;11(3):279–81.
161. Ahluwalia GS, Scott-Taylor TH, Klisko B, Hammond GW. Comparison of detection methods for adenovirus from enteric clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1994;18(3):161–6.

- 162.** Tunger O, Ozbakkaloglu B, Surucuoglu S, Gunduz T. Akut gastroenteritli cocuklarda rotavirüs ve adenovirus tip 40/41 sikliginin arastirilmesi. *Infeksiyon Derg.* 2001;15:43–6.
- 163.** Hegazi M, Patel E, El-Deek B. Prevalence and characters of *Entamoeba histolytica* infection in Saudi infants and children admitted with diarrhea at 2 main hospitals at south Jeddah: A re-emerging serious infection with unusual presentation.
- 164.** Pham Duc P, Nguyen-Viet H, Hattendorf J, Odermatt P. Risk factors for *Entamoeba histolytica* infection in an agricultural community in Hanam province, Vietnam. *Parasit Vectors.* 2011;4:102.
- 165.** Al-Harathi S, Jamjoom M. Diagnosis and differentiation of entamoeba infection in Makhah Al Mukarramah using microscopy and stool antigen detection kits. *World J Med Sci.* 2007;2:15–20.
- 166.** Araj GF, Musharrafieh UM, Haydar A, Ghawi A, Itani R, Saliba R. Trends and prevalence of intestinal parasites at a tertiary care center in Lebanon over a decade. *J Med Liban.* 2011;59:143–8.
- 167.** Naous, Amal et al. "Intestinal Amebiasis: A Concerning Cause of Acute Gastroenteritis Among Hospitalized Lebanese Children." *North American Journal of Medical Sciences* 5.12 (2013): 689–698. PMC. Web. 10 July 2017.
- 168.** Speich B, Marti H, Ame SM, Ali SM, Bogoch II, Utzinger J, et al. Prevalence of intestinal protozoa infection among school-aged children on Pemba Island, Tanzania, and effect of single-dose albendazole, nitazoxanide and albendazole nitazoxanide and albenda Speich et al. *Parasites & Vectors* 2013, 6:3.
- 169.** Alyousefi N, Mahdy M, Mahmud R, Lim Y. Factors associated with high prevalence of intestinal protozoan infections among patients in Sana'a city, Yemen. *PLoS One.* 2011;6:e22044.
- 170.** Matthys B, Bobieva M, Karimova G, Mengliboeva Z, Jean-Richard V, Hoimnazarova M, et al. Prevalence and risk factors oh helminths and intestinal protozoa infections among children from primary schools in western Tajikisan. *Parasit Vectors.* 2011;4:195.
- 171.** Wiegeling, V., et al. (2011). "Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients." *International Journal of Infectious Diseases* 15(6): e401-e407.
- 172.** Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med* 2013; 368: 1121–1130.

- 173.** Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health*. 2013 Jul;8(4):1123-37.
- 174.** Zollner-Schwetz, I. and R. Krause (2015). "Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics." *Clinical Microbiology and Infection* 21(8): 744-749.
- 175.** Kist-van Holthe tot Echten, J. E., et al. (1999). "[Metabolic acidosis in children: the usefulness of 'anion gap']." *Ned Tijdschr Geneesk* 143(13): 649-651.
- 176.** Ashkenazi S, Amir Y, Dinari G, et al. Differential leukocyte count in acute gastroenteritis. An aid to early diagnosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:356-8. .
- 177.** Al Laham, NA et al. "Possible Hematological Changes Associated with Acute Gastroenteritis among Kindergarten Children in Gaza." *Annals of Medical and Health Sciences Research* 5.4 (2015): 292-298. PMC. Web. 11 July 2017.
- 178.** Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II. Bölüm 2011.
- 179.** Batirel, A., Gençer, S., & Özer, S. (2003). Enfeksiyon Göstergesi olarak Akut Faz Reaktanları: C-Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid A (SAA). *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Tıp Dergisi*, 14(3), 220-24.
- 180.** Makay B, Turkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 975-8.
- 181.** Arslan N, Makay B. Mean platelet volume in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 807-13.
- 182.** Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Uz E, Isik B, Karabel M, et al. Platelet parameters in children with upper urinary tract infection: Is there a specific response? *Ren Fail* 2008; 30: 377-81.
- 183.** Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Uz E, Isik B, Karabel M, et al. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction.
- 184.** Celik, T., et al. (2015). "[Mean Platelet Volume in Children with Acute Gastroenteritis Caused by *Entamoeba histolytica*]." *Turkiye Parazitoloj Derg* 39(3): 205-208.
- 185.** Matowicka-Karna J, Panasiuk A. Does anti-parasitic treatment normalize platelets morphology in patients infested with *Entamoeba histolytica*? *Rocz Akad Med Bialymst* 1996; 41: 258-67

- 186.** Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58.
- 187.** Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-4.
- 188.** Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006,354:11-22.
- 189.** Pestehchian N, Nazary M, Haghighi A, Salehi M, Yosefi H. Frequency of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* prevalence among patients with gastrointestinal complaints in Chelgerd city, southwest of Iran. *J Res Med Sci.* 2011;16:1436–40.

