

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NÖTROPENİK HASTALARDA GELİŞEN İSHALLERİN
ENFEKSİYÖZ NEDENLERİ**

Dr.Çiğdem Kader

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR.İSMAİL BALIK**

**‘Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Müdürlüğü tarafından 2005-08-09-201 proje numarası ile
desteklenmiştir.’**

**ANKARA
2008**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.İsmail Balık olmak üzere kliniğimizin tüm öğretim üyelerine; tezimin planlanmasında büyük emeği olan ancak tezim bitmeden uzmanlığını alan Uzm.Dr.Ayşegül Yeşilkaya'ya,

Çalışmam sırasında büyük desteğini gördüğüm Doç.Dr.Alpay Azap'a ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Zeynep Bıyıklı'ya,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ELISA Laboratuvar çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan ve bana hep destek olan aileme sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkür ediyorum.

Dr.Çiğdem Kader

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay	I
Önsöz	II
İçindekiler	III
Tablolar Dizini	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	40
ÖZET	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	
Ek 1.	56
Ek 2.	58

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Campylobacter türlerinin identifikasyonunda kullanılan testlerin sonuçları.

Tablo 2 Y.enterocolitica, Y.pseudotuberculosis ve Y.pestis'in biyokimyasal özellikleri.

1.GİRİŞ

Nötropenik hastalarda, ishal ve/veya karın ağrısı sık görülen semptomlar olup enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerin birbirinden ayrılması tedavi planlanmasında önem taşımaktadır. Nötropenik hastalarda abdominal enfeksiyonlar sadece mukozayı tutan basit mukozitten %20-80 ölümlle sonlanan nötropenik enterokolit (NEK)'e kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedir.

1970'li yılların başında tiflit olarak adlandırılan nötropenik enterokolit (NEK) kemoterapi alan lösemi ve solid organ tümörü olan hastalarda hayatı tehdit eden komplikasyona yol açmaktadır. NEK aynı zamanda sitotoksik tedavi almayan siklik nötropeni veya aplastik anemisi olan bireylerde de gelişebilmektedir (1).

Günümüzde yaşam süresinin uzamasına paralel olarak kanser vaka sayılarında artış bilinmektedir. Gelişen tıpla birlikte kanser hastalarına uygulanan kemoterapi tedavide başarı sağlarken aynı zamanda yol açtığı immunsupresyon nedeniyle pek çok komplikasyona da neden olmaktadır.

Nötropenik hastalarda enfeksiyon/sepsis başlıca ölüm nedenidir. Kemoterapi sonrası nötropeni gelişen hematolojik ve onkolojik maligniteli hastalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlardan biride abdominal enfeksiyonlardır. Enfeksiyon /sepsis etiolojisi hastaların tamamına yakınında aydınlatılamamaktadır. Bu hastalarda ateş, karın ağrısı, ishal semptomları sık görülmekle birlikte ve yapılan rutin araştırmalarda nedeni bulunamamaktadır.

Bu çalışma ile semptomatik nötropenik hastalarda abdominal enfeksiyon etkenlerinden *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* , *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*, *Vibrio*, *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin dışkıdan çeşitli mikrobiyolojik yöntemler ile izole edilmesinin, hastalık etyopatogenezini

aydınlatmada, dolayısıyla hastaların tedavisinin planlanmasında önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada nötropenik hasta dışkılarında serolojik testlere, boyalı ve boyasız mikroskopik incelemelere ve kültüre dayalı yöntemlerle araştırılması ve immünsüpresif tedavi ile korelasyonu değerlendirilerek, nötropenik hastalardaki insidansı ve klinik önemi belirlenmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

NÖTROPENİK ENTEROKOLİT

Tifilit ilk olarak Wagner ve arkadaşları tarafından 1970 yılında ilerlemiş evre lösemili bir çocukta çekumda lokalize olan nekrotizan enterokolit olarak tanımlanmıştır. Tifilit olarak adlandırılan Nötropenik Enterokolit kemoterapi alan lösemi ve solid organ tümörü olan hastalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açmaktadır. Aynı zamanda sitotoksik tedavi almayan siklik nötropeni veya aplastik anemisi olan bireylerde de gelişebilmektedir. Patolojik bulgular sıklıkla mukozal ve submukozal nekroz hemoraji ve ülserasyonun farklı dereceleri ile karakterize genellikle çekum ve çıkan kolonda daha fazla belirgin olan barsak duvarında ödem ve dilatasyonla karakterizedir (2).

Nötropenik hastalardaki abdominal infeksiyonlar hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedirler. Nötropenik enterokolit bu komplikasyonlardan en önemli olanıdır. Kolesistit ve hepatosplenik kandidiyaz ise daha az sıklıkla olmaktadır. Nötropenik enterokolit çoğunlukla çocuk hastalarda görülmekte olup insidansı %1.8-32.5 arasında olup mortalitesi yaklaşık %50'dir.(1,2,3). Otopsi yapılan çalışmalarda bu oran %12-46'ya çıkmaktadır. NEK kliniği genellikle ateş yüksekliği, abdominal ağrı ve daire triadi ile birliktelik göstermektedir (3,4,5,8,9,10,11).

M.D Anderson kanser merkezinde Dosik ve arkadaşları 1976 yılından bu yana yaptığı otopsi çalışmalarında kanser hastalarındaki nekrotizan kolitis bulgularını tanımlamışlardır. Patolojik bulgular psödomembranöz kolitden transmural nekroza

ve hafif mukozal inflamasyona kadar değişebilmektedir. Bu değişken bulgular Roswell Park Memorial hastanesindeki diğer çalışmalarla desteklenmiştir (6,7).

Nötropenik enterokolitin tanı kriterleri şunlardır: $> 38^{\circ}\text{C}$ aksiler ateş, karın ağrısı veya ishal, ultrasonografide barsak duvarında > 4 mm kalınlaşma (1).

Cartoni ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada barsak duvar kalınlığı'nın derecesinin önemli bir prognostik faktör olduğunu ve hastalığın seyri ile ters orantılı olduğunu yayınlamışlardır (3,4).

Barsak duvar kalınlığının enfeksiyona özgül bir bulgu olup olmadığı kesin bilinmemektedir. Karın ağrısı, bulantı, kusma gibi semptomlar abdominal enfeksiyona bağlı olabileceği gibi, kemoterapiye bağlı barsak mukozitinden ya da diğer toksik yan etkiler sonucunda da olabilir (1).

Abdominal enfeksiyonlardan en sık karşılaşılanı ise ishaldir. İshalin enfeksiyöz bir olabilir de olmayabilir de. Klasik bakteriyel ishal etkenleri olan Salmonella, Shigella, Yersinia ve Campylobacter (SSYC) genellikle toplum kökenli olsa da nozokomiyal enfeksiyona da yol açmaktadır. Nozokomiyal ishal de en sık karşılaşılan mikroorganizma nötropenik ya da nonnötropenik hastalarda Clostridium difficile'dir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda enfeksiyöz ishalin en sık nedeninin Clostridium difficile olduğu yayınlanmıştır (5,6).

Ciddi immunsupresyonu olan akut lösemi hastalarında gelişen nozokomiyal ishallerin etyolojisinde Salmonella, Shigella, Yersinia ve Campylobacter (SSYC) mikroorganizmalarının sıklığı retrospektif 6 yılı kapsayan çalışmada incelenmiş ve kültürlerin % 0.25'inde Salmonella enteritidis izole edilmiştir. Bu çalışma akut lösemi tanısıyla hastanede yatan hastalarda klasik bakteriyel enterik patojenlerin yol açtığı sistemik enfeksiyonların nadir olduğunu belirtmektedir (2,3). Hastanede yatış süresi üç günden fazla olan ishalleri hastalarda Salmonella, Shigella, Yersinia ve Campylobacter (SSYC) patojenleri açısından dışkı kültürlerinin alınması tavsiye edilmemektedir. Ancak bu yaklaşımın akut lösemili nötropenik hastalarda geçerli olup olamayacağı bilinmemektedir. Kemoterapiye bağlı nötropeniye giren hastalarda abdominal enfeksiyon insidansı ve nedenlerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada; abdominal enfeksiyon insidansı %17.7 bulunmuş olup, 4 hastada %6.5 nötropenik enterokolit gelişmiş (barsak duvar kalınlığı >4 mm) ve bunların iki tanesi ex olmuş. Diğer üç hastada Clostridium difficile, 1 hastada Campylobacter jejuni'ye bağlı

enterokolit (barsak duvar kalınlığı <4 mm) gelişmiş. Bu çalışmada barsak duvar kalınlığı'nın nötropeniye bağlı mukozit sonucu görülmediği, daima infeksiyöz enterokolitin bir bulgusu olarak düşünülmesi gerektiği belirtmişlerdir. Ayrıca Salmonella, Shigella, Yersinia ve Campylobacter (SSYC), viruslar, Aeromonas, Vibrio türleri, enterohemorajik E.coli ve Cryptosporidium infeksiyöz ishal nedenleri olarak araştırılmış ancak düşük insidanda tespit edilmişlerdir (2).

Salmonella spp.

Salmonella'lar Enterobacteriace ailesindeki en karmaşık cinstir. Bu cinsin sınıflandırılma ve adlandırılması defalarca değiştirilmiştir. Mikrobiyolojinin en erken yıllarından bu yana salmonella araştırmacıları ve klinisyenleri; türleri içerisindeki antijenik çeşitlilikten dolayı cezbetmiş ve çekmiştir ve bunun sonucudur ki 2500'ün üzerinde farklı serovar tayin edilmiştir (27,28,29)

Tüm dünyada enfeksiyonlara ve zaman zaman küresel pandemilere neden olmasından dolayı, salmonella suşlarının detaylı identifikasyonu; salgın araştırmaları, antimikrobiyal direnç paterninin gösterilmesi ve bir bölge, ülke ya da dünyadaki epidemiyolojisinin ortaya konulması açısından önem taşımaktadır (27).

Salmonella cinsindeki bakteriler 1980 li yıllarda (Le Minor 1984, Ewing 1986, CDC 1989) tek tür içinde toplanması ve bu tür içindeki bakterilerin 7 alt grup (Alt grup I, II, IIIa, IIIb, IV) halinde sınıflandırılması kabul görmekteydi (29,30,31,32,33).

Ancak günümüzde biyokimyasal reaksiyonlar, DNA hibridizasyon deneyleri çok odaklı enzim elektroforezi çalışmaları da Salmonella'ların sınıflandırılmalarında kullanılmaktadır. Bu tekniklerin ışığında Salmonella cinsinde iki tür yer alır: Salmonella enterica ve Salmonella bongori. Salmonella enterica türü ise 6 alt türe (subspecies) ayrılır. Bunlar enterica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae ve indica alt türleridir (29,30,31).

Salmonella enterica subspecies enterica'nın 1300 kadar serotipi vardır. Tifo ve paratifo etkenleri olan serotipler, insan ve sıcak kanlı hayvanlardan izole edilen serotipler bu alt türe aittir. Salmonella enterica'nın diğer alt türleri ile Salmonella

bongori’de bulunan serotipler ise soğukkanlı hayvanlarda ve çevrede bulunan serotiplerdir. Bu nedenle infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojinin ilgi alanına giren ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında karşılaşılan *Salmonella*’lar *Salmonella enterica subspecies enterica*’ya ait serotiplerdir (30).

Sınıflandırma ve adlandırmanın yaratacağı karışıklığı önlemek için CDC’nin de önerisi ile *Salmonella enterica subspecies enterica* içinde yer alan serotiplerin tür adları gibi adlandırma alışkanlığı sürmektedir. Örneğin, *Salmonella enterica subspecies enterica* serotip Typhimurium yerine *Salmonella* serotip Typhimurium veya *Salmonella Typhimurium*; hatta kısaca Typhimurium şeklinde kullanılması; bu arada serotip isminin büyük harfle başlaması ama italik yazılmaması kabul edilmektedir (29,30).

Salmonella’ların morfolojisi diğer enterobakterilere benzer. *Salmonella*’lar 2-5 µm boyunda, 0,7-1,5 µm eninde, sporsuz, kapsülsüz gram negatif basillerdir. Gallinarum-pullorum serotipleri dışında ki serotipler peritris kirpikleri ile hareketlidir. Çoğu *Salmonella*’larda ortak fimbria bulunur ve fimbriyalı olan suşların çoğu (%80’i) mannozlu reseptörlere bağlanma özelliği taşıyan tip 1 fimbria (mannoz sensitive) taşırlar. Paratyphi A, Gallinarum- Pullorum gibi bazı serotipler tip1 fimbria oluşturmama eğilimindedir. Oysa Paratyphi B, Typhi ve Typhimurium suşlarında ise çoğunlukla tip1 fimbria bulunur (30,33).

Salmonella’lar geniş bir ısı aralığında (7-48 °C) ve geniş bir pH aralığında (pH 4-8) ürerler. En iyi üreme ısısı 37 ° C ve en iyi üreme pH 7.4’dür. Bazı özel şartlarda 4 ° C’nin altında çoğalabilir ve pH 4’ün altına dayanırlar. Fakültatif anaerob bakteriler olan *Salmonella*’lar aerob veya anaerob koşullarda diğer enterobakterilerden ayırt edilemeyen koloniler yaparak sıradan besiyerlerinde ürerler. Üreme ortamında kan, serum, glukoz gibi zenginleştirici maddelere gereksinim duymazlar. Kolay ve çabuk ürerler, 24-48 saatte kolonileri oluşur (30,33).

Salmonella’ların farklı kimyasal maddelere ve boyalara karşı özel dirençleri vardır. Kristal viyole, brilliant yeşili, malaşit yeşili, bizmut sitrat, deoksikolat, lityum klorür, tetratyonat, selenit gibi maddelere karşı koliform bakterilerden daha dayanıklıdır. Bu özellik, *Salmonella*’ların, koliform bakterileri içeren örneklerden izole edilebilmesi için zenginleştirilmiş ve seçici besiyerlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (32).

Salmonella'ların dışkı örneklerinden izolasyonu için, diğer enterobakterilerin izolasyonunda da kullanılan, seçici besiyerlerinin Mac Conkey agar veya Eosin Metilen Mavisi (EMB) agar kullanılabilir. Ayrıca, bu besiyerlerine, biraz daha seçici özelliği olan Salmonella- Shigella agar (SS), Hekton Enterik (HE) agar veya Ksiloz Lizin Deoksikolat (XLD) agardan biri de eklenebilir. Dışkı örneklerinde az sayıda bakteri bulunduğunda, tetrasyonatlı buyyon veya selenit-F besiyerleri gibi Salmonella'ları çoğaltıcı sıvı besiyerlerinin de kullanılması izolasyon şansını artırır (31,33).

Salmonella'lar buyyonda homojen bulanıklık oluştururlar. Adi agarda 2-3 mm çapında, yuvarlak, hafif konveks, kenarları düzgün ve nemli görünümlü koloniler oluştururlar. Kanlı agarda kolonileri düzgün, gri, nemli görünümlü, 2-3 mm çapındadır. Salmonella'lar laktoza etki etmediklerinden Mac Conkey ve EMB agarda renksiz koloniler oluştururlar. XLD agarda, lizin dekarboksilaz oluşturan, fakat laktoz negatif olan Salmonella kolonileri, ortasında siyahlık olan kırmızı kolonilerdir. HE agarda ise ortası siyah, yeşil koloniler yaparlar. Salmonella'lar hem oksidatif hem de fermentatif metabolizmalardır (33, 34).

Salmonella'ların serolojik tiplerini tanımlamada yararlanılan antijenler somatik (O), kirpik (H) ve zarf (Vi) antijenleridir (30,33). O antijenleri, lipopolisakkarit yapısındaki hücre duvarının polisakkarit bölümündedir. O polisakkariti tüm enterobakterilerde ortak olan kor yapısına sahiptir ve bu kora eklenen karbonhidrat yan zincirleri O antijeninin özgüllüğünü belirler. O antijeni ısıya ve alkole dayanıklı, formole dayanıksızdır (33,34).

H antijenleri kirpik proteinleridir. Bunlar difazik farklılaşma özelliği taşırlar. H antijeni ısıya ve alkole dayanıksız formole dayanıklıdır (33,34).

Salmonella'larda zarf antijeni denince Vi antijeni anlaşılır. Vi antijeni N-asetil glukozamin uronik asitten oluşan bir polisakkarittir. Yüzey antijenidir ve O antijenlerini örttüğü için bakterinin O antijenlerine karşı hazırlanmış bağışık serumlarla aglutinasyon vermesini önler. Bakteri süspansiyonu ısıtılınca Vi antijeni bakteri hücresinden ayrılıp ortama geçer. Böylece ısıtılmış bakteri süspansiyonu O antijenlerine karşı hazırlanmış anti-O serumları ile aglütinasyon verir. Typhi, Paratyphi C ve Dublin suşları konak organizmadan yeni izole edildiklerinde Vi antijeni taşırlar (33,34).

Salmonella'ların O antijenleri, kendilerine karşı hazırlanmış anti-O serumlarla lam veya tüpte aglütinasyon yapılarak belirlenebilir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında 1/5- 1/10 oranında sulandırılmış polivalan veya faktör antiserumlarıyla lam aglütinasyonu yapılabilir. Antijen olarak katı bir besiyerinde S kolonilerden öze ile alınarak lamda karşılaştırma yapılarak suşun O antijenleri , serogrubu belirlenebilir (34,35).

Salmonella'lar çevre koşullarına oldukça dirençlidir. Yaklaşık olarak toprakta 360-480 gün, suda 20-200 gün, atık suda 500-1000 gün, sığır dışkısında 930 gün, taze ette 14 gün, dondurulmuş sütte 60-140 gün, peynirde 35-270 gün, tereyağında 105 gün, süttozunda 590 gün, dondurmada 2500 gün, kurutulmuş yumurtada 4700 gün ve balık ununda 360 gün süreyle canlılığını koruyabilir (29, 37). Salmonella'lar % 8 tuz konsantrasyonunda canlılığını koruyabilir. 65,5 ° C'de 37 saniyede, 74 ° C'de 0,55 saniyede inaktive olur (37). Salmonella'lar doğrudan temas ettiklerinde, dezenfektanlara çok duyarlıdır. Fenol ve krezole duyarlıdır. Suların dezenfeksiyonu için kullanılan yoğunluktaki klor konsantrasyonları, sulardaki Salmonella'ları öldürür. Dışkı parçaları gibi organik maddeler içindeki Salmonella'lara ise dezenfektanlar etkisizdir (33).

Salmonella'lar ağız yoluyla kirli su ve yiyeceklerle alınarak mideye gelirler. Mide asidine duyarlıdırlar. Bol besin maddesi ve içeceklerle alındıklarında mide asidinden etkilenmeden mideyi geçebilirler. Mide asit salgısında bozukluk olduğunda yada antiasit kullanımında bakteriler mideyi kolayca aşabilirler. Ağız yoluyla alınan canlı bakteri sayısında önemlidir. İnfeksiyon oluşması için 10⁵-10⁸ canlı bakteri alınmalıdır (29,33,36).

Mideyi geçerek ince barsağa ulaşan Salmonella'ların safra ve peptonlu maddeler içinde üremesi kolaylaşır. Oluşacak infeksiyonun tipi, alınan serotipe, suşun virulansına ve konağın savunmasına bağlı olarak değişir. Kuramsal olarak her Salmonella serotipinin en azından ishal atağından taşıyıcılık durumuna kadar değişen bir tabloya yol açabileceği düşünülür (29,33).

Bakteriler ince barsaklarda mukus engelini aşarak enterositlere ve peyer plakları hizasında özelleşmiş epitel hücrelerine ulaştıklarında taşıdıkları virulans faktörlerinin katkısıyla, hücre içine girebilirler. Ayrıca peyer plaklarında makrofajlar içine alınırlar ve hücre içinde çoğalmaya devam ederler. Makrofajlar içinde

mezenterik lenf bezlerine gelen Salmonella'lar burada çoğalır ve duktus torasikus yoluyla kana karışırlar. Kana karışan bakteriler karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajları tarafından tutulurlar. Bu organlarda da çoğalmaya devam ederler. Yeniden kana karışırlar ve kan dolaşımıyla tüm doku ve organlara ulaşırlar. Bu olayların gelişmesinde bakterinin yüzey molekülleri, demir taşıma sistemleri, sitotoksinleri etkilidir (29,33,36,38). Dokularda makrofajlar ve mononukleer hücrelerin birikmesiyle tifo nodulleri oluşur. Peyer plaklarında ülserler ve nekroz geliştiğinde barsak kanamaları görülür. Safra kesesinde çoğalan bakteriler yeniden ince barsağa atılırlar. Bu arada gastrointestinal belirtiler, ishal görülebilir (29,38).

Salmonella'lar, insanlarda gastroenterit,tifo veya paratifo, sepsisemi ve lokal organ infeksiyonları, taşıyıcılık olmak üzere değişik klinik tablo oluştururlar (29,33,39).

Ateş, karın ağrısı, başağrısı, kabızlık, ishal Salmonella infeksiyonlarını düşündürmekle birlikte kesin tanı laboratuvar araştırmaları ile doğrulanır. Salmonella infeksiyonlarında, etkeni belirleyebilmek için uygun zamanda, doğru yerden klinik örnekler alınmalıdır (29,33).

Tifo ve paratifoda kan, kemik iliği, dışkı, idrar ve safra örnekleri incelenir. Kan ve dışkı kültürleri birkaç kez tekrarlanmalıdır. Kan kültürlerinde üretme şansı ilk haftada yüksektir. Dışkı kültürlerinde ise ikinci haftadan itibaren bakteri üretilebilir (29,33).

Sepsisemi ve lokal organ infeksiyonlarında ateşin yüksek olduğu dönemde kan kültürleri yapılmalıdır. Ayrıca bakterinin yerleştiği organa göre uygun örnekler; idrar, BOS, eklem, plevra ve periton sıvısı alınarak kültürleri yapılabilir (33).

Kloramfenikolün 1948 yılında kullanıma girmesi ile tifo tedavisinde çok önemli bir adım atılmış ve uzun süre bu ilaç tifo tedavisinde ilk tercih ilaç olarak yerini korumuştur. Ancak bakteriyostatik olması, kemik iliği ve karaciğere toksik etkisi, kronik taşıyıcılık ve relaps oranlarının yüksek olması gibi olumsuzlukları nedeni ile kullanılmamaktadır. Ampisilin ve ko-trimoksazol alternatif ilaç olarak yerini almıştır. Günümüzde kinolonlar; makrofaj içine penetrasyonları, antibakteriyel etkileri , bağırsakta ve safrada yüksek konsantrasyonları gibi özellikleri nedeniyle tedavide ön plana çıkmıştır. Ofloksasin 2x200mg/gün 14 gün süreyle,siprofloksasin 2x 500mg 10 gün süreyle kullanıldığında %100'e varan oranlarda şifa bildirilmiştir.

Kinolonların kullanılmadığı durumlarda üçüncü kuşak sefalosporinler özellikle seftriakson kullanılmaktadır. Yetişkinlerde 2-4g/gün dozunda kullanılmaktadır (48,49).

Shigella spp.

Enterobacteriaceae ailesinden gram negatif, hareketsiz basillerdir. Bu bakterinin bulunması ve ilk defa tanımlanması Japon bakteriyoloğu Kiyoshi Shiga tarafından yapılmıştır. Bu cins içinde dört tür ve O antijenlerine göre 45 serotip bulunur. Shigella türleri O antijenlerine göre alt gruplara ayrılırlar; Shigella dysenteriae'de (grup A) 13, Shigella flexneri'de (grup B) 13, Shigella boydii'de (grup C) 18, Shigella sonnei'de (grup D) ise sadece bir serotip vardır (50,51). Shigella sonnei dışındakiler laktozu fermente etmezler. Shigella sonnei laktozu yavaş bir şekilde fermente eder. Bu durum bilhassa üç şekerli besiyerinin yatay kısmındaki kırmızı rengin 72 saat sonra sarıya dönmesi ile gözlenebilir. İzolasyonda dışkının kanlı mukuslu kısımlarından örnek alınır. Dışkının alınamadığı durumlarda rektum duvarına ucu pamuklu çubukları sürerek de örnek alınabilir. Örnek barsak patojenlerinin izolasyonunda kullanılan en az iki besiyerine ekilmelidir. Bunlardan birisi MacConcey agar, diğeri ise Salmonella-Shigella agar, XLD agar veya Hekton enterik agar gibi besiyerlerinden herhangi birisi olabilir. Bu besiyerlerinde Shigella türü bakteriler 37 derecede 18-24 saat içinde 1-2 mm çapında, renksiz, şeffaf ve kenarı düzgün koloniler yapar. S.sonnei MacConkey besiyerinde 24-48 saat içinde bomba koloni denilen başlangıçta bir tarafı patlama tarzında genişleyip daha sonra bütün koloniye kenarı düzensiz R koloni görünümü veren renksiz koloniler oluşturur. Bu görünüm serotip tayininde kolaylık sağlar (51).

Shigella infeksiyonları dünyanın her yerinde görülebilen infeksiyonlardır. Gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha az sıklıkta bulunurlar. Shigella türlerinin dağılımı ülkeler arasında farklılıklar göstermekte ve ülkelerin gelişkinlik düzeyi ile zamanla değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık S.sonnei izole edilirken, gelişmekte olan ülkelere en sık S.flexneri ve S.dysenteriae izole

edilmektedir. Özellikle Afrika ve Güney Asya ülkelerinde *S.dysenteriae* başta gelmektedir (52).

Shigelloz insandan insana fekal oral yolla bulaşır. İkiyüzden az *Shigella* bakterisi bile sağlıklı kişilerde hastalık oluşturabilir. Bu kadar az bakteri ile hastalık oluşabilmesi kişiden kişiye ellerle bulaşmasına ve aile içi sekonder olguların görülmesine neden olur. Hastalığın akut döneminde çok miktarda *Shigella* bakterisi dışkı ile atılır. Bu dönemde çevre kontamine olur ve bakteriler soğuk ve nemli ortamlarda haftalarca yaşayabilir. *Shigella* cinsi bakterilerin oda ısısında duran su örneklerinde 6 aya kadar ve toprakta 9-12 gün canlı kalabildikleri tesbit edilmiştir (51). Bu nedenle su ve besin maddeleri *Shigella* cinsi bakterilerin yayılmasında önemli araçlardandır. Özellikle temiz su teminine yönelik alt yapının yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde su ve besin kaynaklı epidemiler olabilmektedir. Sinekler infeksiyonun yayılmasında mekanik taşıyıcı olarak rol oynayabilirler. Epidemiyolojik çalışmalar bu bakterinin toplumlar arası taşınmasının seyahat yoluyla olduğunu göstermiştir (53). *Shigellalar* asit ortamlara *Salmonellalardan* daha dayanıklı olduklarından midenin asit pH sında kısa sürede olsa hayatiyetini sürdürebilir. Bu nedenle düşük dozda (100 tane) bakteri sayıları bile hastalık oluşturabilir. Oda ısısında duran dışkılarda ise koliformların aşırı üremesi ile pH'nın asite kayması sonucu kısa sürede tahrip olurlar (51).

Shigella bakterileri oral yolla alındıktan sonra mideye gelir ve mide asitine dayanıklı olduklarından burayı geçerek ince barsak boşluğunda çoğalmaya başlarlar. İnce barsaktaki çoğalma başlangıçta sekretuar bir ishale yol açar. Bakterilerin kolona inmesi ile mukozaya invazyon da başlar. İnvaziv bir bakteri olmasına rağmen lamina propria altındaki dokulara geçemez. Bu nedenle ileri derecede malnutrisyon gibi çok özel durumlar dışında bakteriyemi oluşturmaz. Lamina propria'ya kadar bütün yüzeyel kolon mukozasına yayılır. Lamina propria'da mikro abseler oluşur. Mikroabseler birleşerek büyür ve altında büyük yüzeyel ülserler bırakarak kolon boşluğuna dökülür. Bu dönemde oluşan patolojik olayların klinik karşılığı sık ve az miktarda dışkılama, tenesmus ve kanlı mukuslu ishaldir. *Shigella* infeksiyonlarında mukozaya altına yayılım son derece nadirdir. Bu nedenle yüksek ateşe ve toksemiye rağmen bakteriyemi olasılığı son derece düşüktür.

Shigella bakterilerinin invazyon ve toksijenik özellikleri patogeneze etkili olan temel virulans faktörleridir. Klinik olarak ilk belirtiler ateş ve kramp tarzında karın ağrılarını takip eden bol sulu dışkılamalardır. Ateşin azalması ile birlikte dışkılamanın sayısı artar, dışkı miktarı azalır. Bir iki gün içinde de tenesmus ve sık dışkılama ihtiyacı ile birlikte kanlı mukuslu dışkılar görülür. Günde 10-20 kez bazen 40'a varan sayıda sık ve miktarı az dışkılama olur. Çocuklarda yüksek ateş ve konvülsiyon görülebilir (54,55-57).

Fizik muayenede hastalığın ağırlığı ile orantılı sistemik toksemi, ateş, özellikle karnın alt kadrantlarında hassasiyet ve barsak seslerinde artış tesbit edilir. Sağlıklı bir erişkinde gelişen basilli dizanteri ortalama 7 günde kendiliğinden iyileşen bir hastalıktır. Antimikrobiyal tedavi uygulanmadığı takdirde dışkı ile bakteri atılımı 1-4 hafta sürebilir. Malnütrisyonu olan çocuklarda , yaşlılarda ve immunsupresif hastalarda dehidratasyon ve hipovolemik şok ve buna bağlı ölüm görülebilir (51).

Dışkının makroskopik, mikroskopik ve bakteriyolojik incelemeleri ile kesin tanı konur. Basilli dizanterili bir hastanın dışkısı kanlı mukusludur, mukus kirli bulanık görünümlüdür. Dışkının serum fizyolojik ile taze preparatlarının incelenmesi çok değerli bilgiler verir. Preperatta bol miktarda parçalı lökosit ve eritrosit görülmesi hastalığın bakteriyel bir dizanteri olduğunu düşündürür. Basilli dizanteriye benzer klinik tabloya yol açan Salmonella enterokoliti, Campylobacter jejuni koliti ve idiyopatik ülseratif kolitte de dışkıda bol lökosit ve eritrosit vardır. Laboratuvar tetkikleri arasında en önemlisi hastalığın akut döneminde alınan dışkı kültürüdür. Bu dönemde dışkıda Shigella türü bakteriler çok sayıda olduğu için izolasyon kolaydır. Hastalığın geç dönemlerinde bakteri sayısının azalması ile birlikte izolasyon da güçleşir. 2 saat içinde ekilmeyen örnekler taşıyıcı (transport) besiyerinde saklanmalıdır. Besiyeri olarak MacConkey agar gibi daha az seçici bir besiyeri ile birlikte XLD veya Salmonella Shigella agar gibi seçici besiyerlerinin kullanılması uygundur (58).

Uzamış ve ağır olgularda tanı ve ayırıcı tanı amacıyla sigmoidoskopi yapılabilir. Bu inceleme ile basilli dizanteride 3-5 mm çapında yüzeysel ülserler ve yaygın hiperemi, amipli dizanteride ise yüzeyi dar, tabanı geniş ülserle, inflamasyonun ülser çevresi ile lokalize olduğu ve ülserler arası dokunun hiperemik olmadığı gözlenir. Ayrıca amipli dizanteri mukusunun parlak kırmızı renkte oluşu ve

ampli dizanterinin komplikasyonsuz olgularının genellikle ateşsiz seyretmesi ayırıcı tanıya yardımcı olur (54-57).

Son yıllarda tanıda Enzyme-linked immunosorbent assay ve Polimeraz zincir reaksiyonunun kullanılmasının standart kültüre göre daha duyarlı sonuçlar verdiği ile ilgili raştırmalar yayınlanmıştır (57,59).

İshal ve kusmayla oluşan aşırı sıvı kaybı ciddi dehidratasyon ve elektrolit dengesizliklerine neden olabilir. Kusma ve ciddi toksemi varlığında intravenöz sıvı replasmanı gerekebilir. Antibakteriyel tedavi şigellozlu olgularda klinik iyileşme süresini ve bakterinin dışkı ile atılım süresini kısaltmaktadır. Bu şekilde hastanın başkalarını infekte etme olasılığı da önlenmiş olmaktadır. Shigella bakterilerinin antibiyotiklere duyarlılığı her toplumda farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle tedavi için uygun antibiyotiğin seçimi her toplumda farklılıklar gösterir. Aynı toplumda yıllar arasında da dirençlilik farkları ortaya çıkar. Bunun en önemli nedeni ise bazı antibiyotiklerin uzun süre yaygın olarak kullanılmasıdır. İlaç seçimi antimikrobik duyarlılık test sonuçlarına göre yapılmalıdır. Bunların yapılamadığı durumlarda üçüncü jenerasyon sefalosporinler, kinolonlar kullanılabilir. Hastalık sırasında barsakta görülen motilite artışı hasala karşı bir savunma mekanizmasıdır. Motilitenin engellenmesi hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle antidiyareik ilaçların kullanılması klinik tabloyu ağırlaştırabilir ve kolonun toksik dilatasyonuna nede olabilir. Bu nedenle kullanılmaları kontrendikedir (54,60).

Enterohemorajik Escherichia coli

Enterohemorajik Escherichia coli suşları verotoksin oluşturan Escherichia coli veya shiga toksin oluşturan Escherichia coli olarak adlandırılır. Barsak patojeni E.coli suşları çoğunlukla belirli E.coli O serogruplarında bulunur. Örneğin Enterohemorajik Escherichia coli suşları ile oluşan insan infeksiyonlarından çok defa O157:H7 veya O157:H suşları izole edilir.

Enterohemorajik Escherichia coli suşları ile, özellikle O157:H7 suşu ile oluşan infeksiyonlar genellikle şiddetli karın ağrıları ve kansız ishal şeklinde başlar fakat 2-3 gün içinde dışkı bol kanlı hale döner. Dışkı bazen sadece kan, dışkı yok diye tarif

edilir. Bu nedenle hastalık hemorajik kolit olarak tanımlanır. Kansız dışkı ile seyreden olgular da vardır. Hastaların üçte birinde tabloya kusma da eklenir. Ateş yok veya hafiftir. Hastalık bir komplikasyon olmadığında bir hafta kadar sürer. O157:H7 enfeksiyonlarının %5-8'inde, enfeksiyonun başlamasından 2 gün-2 hafta sonra hemolitik üremik sendrom veya trombotik trombositopenik purpura gelişebilir. Hemolitik üremik sendrom hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek yetmezliği ve merkez sinir sistemi belirtileri ile seyreder. Trombotik trombositopenik purpura böbrek yetmezliğinin daha hafif, sinir sistemi belirtilerinin daha ağır geçtiği hemolitik üremik sendroma benzer bir tablodur. Bu komplikasyonlar çok küçük çocuklarda ve yaşlılarda % 5 kadar ölüme neden olabilir.

Enterohemorajik *Escherichia coli* suşlarının büyük çoğunluğu sorbitolü fermente etmeyen O157 suşları ile oluşur. Diğer *E.coli* suşları ise hemen daima sorbitolü fermente ederler. Bu nedenle hemorajik kolit düşünülen olgularda izolasyon besiyeri olarak laktoz yerine sorbitol konarak hazırlanmış MacConkey besiyeri kullanılıp oluşacak şeffaf koloniler incelenebilir. Suşun O157 olduğu özel bağışık serum veya aglütininle kaplanmış lateks ile yapılan aglutinasyon ile doğrulanır (130).

***Campylobacter* spp.**

Campylobacter enfeksiyonları özellikle 1970'lerden sonra dikkatleri çekmiştir. Önceleri hayvanlarda abortus yapmaları nedeniyle daha çok veteriner tıbbını ilgilendirmiştir. 1947 yılında ilk insan izolatu kandan saptanmış, ama insanlarda enterik hastalığa neden oldukları 1957 yılına kadar tartışılmıştır. Dünya çapında spesifik besiyerlerinin kullanılmaya başlaması ile birlikte enterit etkeni oldukları epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Çeşitli klinik formlarda ortaya çıkabilen bu enfeksiyonlar, ısrar eden diyarelerde akla gelmelidir.

Campylobacter ya bireyleri ve aile gibi ufak grupları etkileyerek sporadik vakalara ya da toplumda daha büyük salgınlara yol açar. *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) insanlardaki ishalin genellikle en yaygın sebebidir, ancak *Campylobacter coli* (*C. coli*) de etken olabilir. Bulaşma fekal-oral yolla olup, ana kaynak kontamine

hayvansal gıdalar, süt ve sudur. *C. jejuni* yaygın olarak tavuk ve sığırlardan izole edilir. Tüm yiyecekler içinde özellikle tavuk eti bulaşmada en çok sorumlu tutulan gıdadır.

Campylobacter türleri kaynak olarak vahşi ve evcil hayvanların (örn: kümes hayvanları, kuş, sığır, domuz, keçi, köpek, kemiriciler) gastrointestinal sisteminde sığıntı olarak saptanmaktadır. İnsanlara en fazla fekal -oral yolla bulaşmaktadır. Bu yolla bulaş insanlara en sık çiğ veya az pişmiş kümes hayvanları veya kırmızı et yenilmesiyle, iyi pastörize olmamış süt ve klorlanmamış su içilmesiyle olmaktadır. Hastalığın kliniği insanı enfekte eden suşun virulansına, alınan bakteri miktarına ve konağın duyarlılığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Enterite neden olan *Campylobacter* türlerinin hepsi benzer klinik tabloya neden olmaktadır. Hastaların %30'unda 1-2 gün süren prodrom dönemi görülmekte, bu dönemde ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik gibi bulgular dikkati çekmektedir. Diyare, ateş ve kramp tarzında karın ağrısı en fazla görülen klinik bulgular arasındadır. Hastalık kramp şeklinde karın ağrısı ve bunu takiben diyare ile başlamaktadır. Diyare genellikle sulu veya kanlı diyare şeklinde olup, günde 8 veya daha fazla sayıda dışkılama şeklinde gözlenmektedir. Ateş 40 dereceye kadar çıkabilmektedir. Karın ağrısı diğer bakteriyel enteritlere göre daha şiddetli olup, akut apandisiti taklit edebilmektedir. Bulantı sık görülen bir bulgu olup, hastaların %15'inde kusma görülmektedir. *Campylobacter* enteriti kendiliğinden 1 hafta içinde düzelmekte, %10-20 olguda 1 haftayı geçebilmekte, tedavi edilmeyen olgularda %5-10 oranında tekrarlamalar ortaya çıkmaktadır (12).

Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavi planının belirlenmesi önerilmekte, son yıllarda artan antibiyotik direnci nedeniyle tedavi uyumunda duyarlılık sonuçları ile karar verilmesi önerilmektedir. Eritromisin, klaritromisin, amoksisilin ve kinolon grubu antibiyotiklere duyarlı olduğu kabul edilmekle birlikte antibiyogram duyarlılık sonuçları ile tedavi kararı verilmesi önerilmektedir (12).

İDENTİFİKASYON TESTLERİ VE KRİTERLERİ

Primer kültür besiyerlerindeki koloni morfolojisi

İlk identifikasyon kriteri, primer kültür besiyerlerindeki koloni görünümüdür. Bu besiyerlerinde nemli, gri/beyaz, agarın yüzeyine doğru bir tabaka şeklinde üreme gösteren koloniler identifikasyon testlerine alınır.

Gram boyama

İzolasyon besiyerlerindeki koloni görünümü *Campylobacter*'i düşündüren kolonilerden Gram boyama yapılır. Gram boyamada karşıt boya olarak %10'luk karbol fuksin kullanılır. *Campylobacter* türleri için spiral şeklinde, kıvrık Gram negatif basil görünümü tipiktir.

Oksidaz testi

Gram özellikleri uygun kolonilerin oksidaz testine bakılır. Bir koloni filtre kağıdına alınır ve oksidaz solüsyonu damlatılır. On saniye içinde mavimsi rengin oluşması pozitifliği gösterir. *Campylobacter* türlerinin hepsi oksidaz pozitifdir. Oksidazı pozitif olan örnekler ileri incelemeye alınır.

Eğer koloni morfolojisi benziyor, ancak oksidazı negatif ise kanlı agara subkültürleri yapıp 24 saat daha inkübe edildikten sonra test tekrarlanır.

Katalaz testi

Koloni görünümü ve Gram boyaması *Campylobacter* ile uyumlu, oksidaz pozitif koloniler bir lamın üzerine alınır ve %3'lük H_2O_2 solüsyonundan bir damla damlatılır. Gaz kabarcıklarının oluşması katalaz aktivitesini gösterir.

Hareket testi

Campylobacter türlerinin hareketli oldukları gözlenir.

Hippürat hidrolizi

Bu test *C. jejuni*'nin diğer türlerden ayrımında kullanılır. 18-24 saatlik kültürdeki kolonilerden 400µl %1'lik hippürat solüsyonuna ekim yapılır. 37 °C'de 2 saat inkübe edildikten sonra üzerine yavaşça 200µl %3.5'lik ninhydrin reageninden eklenir. 37 °C'de on dakika daha inkübe edildikten sonra test değerlendirilir. Mavi-eflatun renk oluşumu pozitifliği, renksiz ya da gri renk negatifliği gösterir. Hippürat hidrolizi *C. jejuni*'de pozitiftir.

İndoksil asetat testi

Diğer sık görülen türlerden *C. coli* ve *C. lari* ayrımı için indoksil asetat hidrolizine bakılır. Altı mm. çapında kesilen absorban özellikteki kağıtlara 50µl %10'luk indoxyl acetate solüsyonu damlatılarak havada kurutulur. Campylobacter kolonilerinden bu kağıtlara öze ile sürme yapıp üzerine bir damla steril distile su damlatılır. 5-10 dakika içinde mavi-yeşil renk görünümünün oluşması pozitifliği gösterir. *C. coli*'de pozitifken, *C. lari*'de negatiftir (12).

Campylobacter türlerinin identifikasyonunda kullanılan testlerin sonuçları:

Tablo 1:

TESTLER	<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>		<i>C. lari</i>	
Gram boyama	Gram	negatif,	Gram	negatif,	Gram	negatif,
	kıvrık basil		kıvrık basil		kıvrık basil	
Oksidaz testi	+		+		+	
Katalaz testi	+		+		+	
Hareket testi	+		+		+	
Hippürat	+		-		-	
hidrolizi						
İndoksil asetat hidrolizi				+		-

Yersinia spp.

Enterobacteriaceae ailesinden olan Yersinia cinsinin insanlar için patojen 3 türü vardır: Yersinia pestis, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis. Bu türlerden Y.pestis veba, Y.enterocolitica ve Y.pseudotuberculosis ise çoğunlukla enterit etkenidirler. Enteritlerin klinik tablosu hafif bir diareden akut apandisiti taklit eden ağır bir gastro-intestinal hastalığa kadar değişebilmektedir (13). Yersinia pseudotuberculosis, hem vahşi hem de evcil hayvanlar için patojen olup sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Yersinia enterocolitica ve Y.pseudotuberculosis enfeksiyonları fekal-oral yolla bulaşırlar (14).

Y. enterocolitica, sıcak iklimlerin önemli bir patojeni olup son zamanlarda insanlarda enterit dışında oluşturduğu çeşitli klinik tablolara (artropati, mezenter lenfadenit, eritema nodozum gibi) büyük önem kazanmış, 25 °C’de hareketli, 37 °C’de hareketsiz, Gram-olumsuz, kutupsal boyanan ve G+C’in DNA’ya oranı %48.5 mol olan bir çomakçıktır (23,24). Antijenik yapısı özellikle enterobakterilerinkine benzer. Somatik O antijeni; ısıya ve alkole dayanıklıdır. Hücre duvarının lipopolisakkarit tabakası tarafından oluşturulur. Lipit A ve polisakkarit parçalarından oluşur. O antijenine göre serotiplere ayrılır. Günümüzde 70’den fazla serotipi ve 6 biyotipi vardır (15,40,41). Yüzeyel K antijeni; Yüzeysel, ısıya dayanıksız olup, O agglutininleri ile bakterinin agglutine olmasını engeller. Fimbriya antijenleri ile ilişkilidir (42). Kirpik H antijeni; Hareketli kültürlerdeki peritrik kirpik antijeni olup, *Y. enterocolitica* suşlarının biyotiplendirilmesinde önemlidir (41).antijenik özellikleri nedeni ile bu bakteri gerek enterobakteriler, gerek bunların dışındaki bazı bakterilerle ortak antijenik yapı göstermektedir. Bu durum çeşitli araştırmalar ve tanımlamalarda karışıklıklara yol açmaktadır. Örneğin, *Brucella abortus*’un *Y. enterocolitica* serotip O:9 ile ortak antijen bulundurması brusellozun endemik olduğu bölgelerde serolojik tanı karışıklıklarına yol açmaktadır (15,16).

Y. enterocolitica maymun, kedi, köpek, domuz, yabani tavşan, antilop, at, inek, midye, istiridye, geyikten izole edilmiş olup, özelliklerinde tonsillerinde bu bakteriyi taşıyan domuzlar ana rezervuardır (19,20). İnsana bulaş en çok kontamine yiyecek maddeleri aracılığıyla oral yoldan olur. Son yıllarda ise direkt temasla suyla, transfüzyon yoluyla bulaş bildirilmiştir. *Y. enterocolitica* 0 °C’ye inen düşük derecelerde bile çoğalıp enterotoksin üretebilmektedir (21,22). Dışkıdan izolasyonunda Selenit F veya tetratyonatlı besiyerlerinde çoğaltma, soğukta zenginleştirme yöntemleri gibi farklı izolasyon yöntemleri denenebilir. Son yıllarda izolasyonda seçici besiyeri olan CIN (Cefsulodin Irgasan Novobiosin) agar kullanılmaktadır. Bu besiyerinde ortası kırmızı, etrafı şeffaf 0.5-1 mm’lik öküz gözüne benzer koloniler, 25 ° C’de 18-20 saatlik inkubasyondan sonra görülmektedir. Besiyerlerinde üreyen şüpheli *Yersinia* kolonilerinden saf pasajlar alınarak, ileri detaylı biyokimyasal incelemeler yapıp, serotipleri tayin edilir (26,27,25).

Y.pestis ve Y.pseudotuberculosis biyokimyasal olarak homojen, Y.enterocolitica ise heterojen özelliklere sahiptir (tablo2) (17,18).

Tablo2 Y.enterocolitica, Y.pseudotuberculosis ve Y.pestis'in biyokimyasal özellikleri

	Y.enterocolitica	Y.pseudotuberculosis	Y.pestis
Hareket			
22-25°C	+	+	-
35-37°C	-	-	-
İndol	D	-	-
Ornitin dekarboksilaz	+	-	-
Lizin dekarboksilaz	-	-	-
Sukroz	+	-	-
Ramnoz	D	+	-
Melibioz	D	+	-
Sellobioz	+	-	-
Sorbitol	+	D	-
İnositol	D	-	-
Fenilalanin deaminaz	-	-	-
Arjinin dihidrolaz	-	-	-
Üreaz	+	+	-
Voges Proskauer	-	-	-
Metil kırmızısı	+	+	+
Sitrat	-	-	-

D: değişken, +: pozitif, -: negatif.

Hastalık her ülkede farklı mevsimsel özellik göstermesine karşın olguların çoğu sonbahar ve kış aylarında görülür. Avrupa, Japonya, Kanada ve Güney Afrika en sık O:3 ve O:9 serotipleri görülür. ABD'de son 20 yıla kadar O:8 serotipinin

biyotip 1B'si en sık etken olarak izole edilirken, artık orada da tüm dünyada en patojen olan O:3/4 sık görülmektedir (19,20,43).

Yersinyoz insidansı 2001 yılında Almanya'da 8.7/100.000, Finlandiya'da 14.1/100.000, İsveç'te 6.5/100.000, Norveç'te 2.7/100.000 ve Danimarka'da 5.3/100.000'dir (20). Ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede hastalığın yaygınlığı net bilinmemektedir.

Kontamine gıdalarla oral yoldan alınan *Y. enterocolitica*, intestinal epitelde kolonize olabilmesi için öncelikle gastrik bariyeri aşmalıdır. Bunun için asidik pH'da aktive olan üreaz enzimini kullanarak, yaşayabileceği uygun pH'ı sağlar (41). İnokülasyon miktarı, konağın immun sistemi ve bakterinin virulans özelliklerine göre inkübasyon süresi 1-10 gün arasında değişmektedir. Terminal ileuma yerleşen *Y. enterocolitica* en çok gençlerde, kendi kendini sınırlayan, bazen kanlı olabilen, ateş ve karın ağrısının eşlik ettiği akut gastroenterit yapar. İshal antibiyotik tedavi verilme bile 2-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Erişkinlerde terminal ileit, mezenterik lenfadenit yapar. Vakaların %3-15'inde karn ağrısı sağ alt kadrana lokalizedir. Bu nedenle çoğu zaman kliniği apandisiti taklit ettiğinden gereksiz apendektomiler yapılmaktadır. Nadir de olsa mortal seyreden, tüm gastrointestinal sistemde ülserasyonlarla ve perforasyonla seyreden fulminan enterokolit yapabilir (19). Mortalitesi %40'lara ulaşan bakteriyemi ya da sepsis gelişebilir. İshalin eşlik etmediği bakteremilerde karaciğer veya dalak absesi izlenir. Hematojen yayılım sonrasında menenjit, ampiyem, pnömoni, selülit, panoftalmit, septik artritis, osteomyelit, endokardit, mikotik anevrizmalar görülmektedir (19,40,45).

Akut enterit, terminal ileit, mezenterik adenitte antibiyotik tedavisinin etkinliği bilinmemektedir. Artrit, eritema nodosum gibi geç komplikasyonlarda da tedavi verilmemektedir. Bakteriyemi ve gastrointestinal sistem dışında gelişen enfeksiyonlarda tedavi verilmesi önerilir, ancak günümüzde halen ilk seçenek olarak önerilen antimikrobiyal ajan yoktur (19). Tedavide kültürde üreyen suşun antibiyotik profiline uygun antimikrobiyal seçimi akılcı ve uygun tedavidir. *Y. enterocolitica* aminoglikozidlere, tetrasiklinlere, kinolonlara, 3. kuşak sefalosporinlere, ko-trimoksazol, imipenem, aztreonam duyarlıdır (45,46,47).

Vibrio spp.

Vibrio cinsi, Vibrionaceae ailesinin büyük bir kısmını oluşturur. Bu ailede Vibrio'lar haricinde Aeromonas, Plesiomonas ve tıbbi önemi olmayan Photobacterium cinsleri yer alır. Vibrio cinsi içerisinde yarısı son yirmi yıl içerisinde tanımlanmış 35'den fazla tür bulunur. Bunlardan sadece 12'si insana patojen olup diğerleri çevresel izolatlardır ve deniz Vibrio'ları olarak adlandırılır. Vibrio'lar fakültatif anaerob, gram negatif kıvrık veya düz basil şeklinde bakterilerdir. Bir uçlarındaki (unipolar) tek, kılıflı flajelleri ile oldukça hareketlidirler. Tüm Vibrio türleri genellikle gaz gaz oluşturmaksızın glukozu fermente ederler. V. Metschnikovii dışındaki tüm Vibrio'lar oksidaz pozitifdir ve nitratları nitritlere indirirler. Vibrio türlerinin çoğu vibriyostatik bir ajan olan O/129'a (2,4-diamino-6-7 diisopropylpteridine) duyarlıdır. V.cholerae ve V.mimicus dışındaki tüm Vibrio'lar halofiliktirler, üremeleri için ortamda % 0.5-3 oranında tuz gereksinim gösterirler. Patojen Vibrio türleri, tüm dünyada ılıman ve tropikal bölgelerde, başta kıyı suları ve nehirlerin denizlerle birleştiği yerler olmak üzere az tuzlu çevre sularında yaygın olarak bulunurlar. V. Cholerae ve V.mimicus türleri ise tatlı su kaynakları, nehir ve göllerden de izole edilebilirler. Patojen Vibrio türlerinin insidansı ve yoğunluğu bulundukları suyun sıcaklığı 20 °C'nin altına düştüğünde belirgin şekilde azalır. Vibrio'ların daha çok suların yüzeye yakın kısımlarında bulunduğu, yumuşakça (mollusk) ve kabuklularda (crustacean) yakın ilişki içerisinde olduğu bilinmektedir. Vibrio'lar arasında en önemli iki patojen olan V.cholerae ve v.parahaemolyticus başlıca ishal etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğunluğu son yıllarda tanımlanan yeni Vibrio türleri, ishal ilaveten yara yeri enfeksiyonu ve sepsis gibi çeşitli barsak dışı enfeksiyonlara neden olurlar. İnsanda Vibrio enfeksiyonları, Vibrio'larla kontamine su, su ürünleri ve besin maddelerinin alımı ya da bunlarla temas sonucu gelişmektedir (61-65).

Vibrio Cholerae

V.cholerae epidemik ve pandemik koleranın etkenidir. Hücre duvarında bulunan O somatik antijenindeki farklılıklara göre 139 farklı serogruba ayrılır. Sadece toksijenik serogrup O1 ve O139 epidemik koleraya neden olur. Diğer serogruplarla (O2-O138) nontoksijenik V.cholerae O1/O139 suşları genellikle sporadik özellikteki ishal olgularından sorumludurlar, koleraya neden olmazlar. V.cholerae O1, Ogawa, Inaba ve Hikojima serotipleriyle, klasik ve El Tor biyotiplerine ayrılmaktadır (63,66).

Kolera, tarih boyunca en çok korkulan hastalıklardan biri olmuştur. 1817'den günümüze kadar yedi kolera pandemisi olmuştur. Epidemiyolojisi ve etkeni ile ilgili oldukça deaylı bilgilerimize rağmen, bugün bile yeni bir kolera epidemisinin ne zaman ve nerede patlak vereceğini kestirmemiz neredeyse imkansızdır (67).

Kolera vibriyonları, gram negatif, sporsuz, 0.5-0.8 m eninde, 1-3 m boyunda hafif kıvrık basillerdir. Ancak pleomorfik olduğundan bakterinin tam kıvrık, düz, spiral, kokoid ve hatta ortası şişkin büyük basil gibi varyant formlarına da rastlanmaktadır. Uzun süreli inkübasyon sonrası sferoblast oluşturabilir. Bakterinin tipik kıvrık basil formu en iyi broth kültürünün erken inkübasyon döneminde; logaritmik üreme döneminde gösterilebilir. Pleomorfik görünümünden dolayı mikroskopik morfolojiye dayalı tanı güvenilir değildir. Vibrio'lar unipolar flajelleri nedeniyle oldukça hareketlidirler (61, 63, 65, 67, 68, 69).

V.cholerae fakültatif anaerop bir bakteridir. Oldukça geniş bir sıcaklık aralığında 22-40 ° C üreyebilir. Optimal üreme sıcaklığı 37.5 ° C dir. Alkali ortamda üreyebilme özelliğinden yararlanılarak pH'ı 8.5 olan ve enterik bakterilerin üremesini baskılayan Vibrio'ların üremesini kamçılayan seçici çoğaltıcı bir besiyeri, alkali peptonlu su geliştirilmiştir. V.cholerae kanlı, çukulatamsı, MacConkey, Mueller-Hinton ve TSI agar gibi genel kullanım besiyerlerinde ürer. Ancak Salmonella-Shigella agar ve EMB agarda üremez veya zayıf üreme gösterir. Nonhalofilik olduğundan besiyerine ayrıca tuz ilavesine gerek yoktur (61,63,70). 24 saatlik enkübasyon sonrası kanlı agardaki kolonileri 1-2 mm büyüklüğünde, yüzeyi düzgün, konveks, kenarları düzenli ve gri beyaz renktedir. Nadiren agar yüzeyine

yapışan düzensiz kolonilere de rastlanabilir. Koloniler hemolitik veya nonhemolitik olabilir. Mac Conkey agarda şeffaf görünümlü, laktoz negatif koloniler oluştururlar (61-63, 70,71). Selektif üremeyi sağlamak amacıyla thiosulfate citrate bile salt sucrose agar, tellurite taurocholate jelatin agar, Mansur besiyeri, Alkış besiyeri, Özsan besiyeri gibi safra ve safra tuzları içeren besiyerleri geliştirilmiştir. V. Cholerae, 18-24 saatlik inkübasyon sonrası thiosulfate citrate bile salt sucrose besiyerinde, 2-4 mm, düzgün, ortası opak, çevresi şeffaf, sarı renkli koloniler, Mansur besiyerinde ortası siyah şeffaf, Alkış besiyerinde ise kirli altın sarısı renginde koloniler oluşturur (62, 63, 67, 68, 71, 72).

Kolera ince barsağın bir infeksiyonu olup ciddi sıvı kaybına yol açan ishal tablosu ile karakterizedir. Etken ağız yolu ile alınır. Hastalığın yayılması fekal oral yolla olur. Hastalığın şiddeti alınan inokulum miktarıyla doğru orantılıdır. Bakterinin infeksiyon dozu, sularla alındığında 10³-10⁶ iken, besinlerle alındığında besinlerin mide asidini tamponlayıcı etkisinden dolayı 10²-10⁴'tür. Bakteri mide asidi etkisine oldukça hassastır. Ancak mide asidinin azaldığı durumlarda ve *Helicobacter pylori* gastritinin varlığında daha düşük inokulum miktarıyla hastalık ortaya çıkar ve daha ağır seyreder. Mide bariyerini geçen V.cholerae, musinaz enzimi salgıladığından ve çok hareketli olduğundan barsakta mukus engelini rahatlıkla aşar ve toxin-coregulated pilus gibi çeşitli kolonizasyon faktörlerinin yardımıyla barsak epitel hücrelerine yapışır (73,74,75). Kolonizasyon sonrası oldukça potent ve patogenezen sorumlu bir enterotoksin olan kolera toksinini salgılamaya başlar. Oligomerik protein yapısındaki toksin molekülü dairesel olarak dizilmiş 5 adet pentamer B alt ünitesiyle, bunlara sülfidril ile bağlı monomerik A alt ünitesinden oluşur. Kolera toksinini kodlayan gen kromozomal olup nontoksijenik suşlarda bulunmaz. Bu nedenle O1 ve O 139 serogrubuna dahil olsalar bile nontoksijenik suşların kolera tehlikesi yoktur (63, 64, 66, 71, 73, 74). Kolera toksini B kısmı ile barsak epitelinde glikolipid yapıdaki spesifik reseptörü olan GM1 ganglioizidlerine tutunur. B pentameri reseptöre bağlanmadan toksinin A kısmı sitozoldeki hedefine ulaşamaz. Bakterinin salgıladığı nörominidaz enzimi hücre membranındaki diğer ganglioizidleri GM1'e dönüştürerek kolera toksininin bağlanacağı spesifik reseptörlerin sayısını artırıcı etki göstermektedir. Toksinin esas etkisi hücre içine giren A1 kısmına bağlıdır. A2 ise A1'in hücre içine penetrasyonunu kolaylaştırır. Toksinin reseptöre bağlanması

hızlıdır, ancak yapıdaki konformasyonel değişimin yavaş olması nedeniyle bağlanma ve penetrasyon arasında 15-60 dakikalık bir bekleme fazının olduğu gösterilmiştir. Hücre içine giren A1 adenilat mono fosfat birikimine yol açar. Miktarı artan siklik-AMP, kripta hücreleri üzerinde sekretuar etki göstererek barsak lümenine klor ve su sekresyonuna neden olurken, villöz hücrelerden sodyum ve klor absorpsiyonunu bloke eder. Sonuç olarak elektrolit konsantrasyonu plazmaya oldukça yakın olan sulu ishal tablosu ortaya çıkar (63,69,71,74,76). Kolera, toksinin barsaktaki lokal etkisi ile geliştiğinden, hastalarda gerek kolera toksinine gerekse V.cholerae'ya bağlı sistemik bulgulara rastlanmaz. Hastalarda barsak mukoza yapısı intaktır, hücre yıkımına ait herhangi bir belirti yoktur. Hastada görülen bütün belirti ve bulgular sıvı ve elektrolit kaybıyla ilişkilidir. Toksin, etkisini en çok duodenum ve proksimal jejunum, en az ileum bölgesinde gösterir. Kolon, başlıca emilim bölgesi olduğundan toksin etkisine nispeten duyarsızdır. Tipik olgularda sıvı kaybı erişkinde saatte 1 litreyi, günde 15-20 litreyi aşabilir. Kolerada akut ishal esnasında kolon florası büyük ölçüde değişir. Bu dönemde dışkıda etken bakteri bol miktarda bulunur. Dışkıda nötrofil çok azdır veya hiç görülmez. Dışkının miktarı fazla pirinç suyu vasfındadır. Tedavi edilmeyen olgularda ishal 5 gün içinde sonlanır. Antibiyotik tedavisi ile bu süre iki güne inmektedir (63,66-71,76). Kolerada ishal ve kusma ile kaybedilen sıvının yerine konması tedavinin esasını oluşturur ve kritik öneme sahiptir. Etkin bir sıvı replasmanı yapıldığında ağır vakalarda mortalite %1 in altına düşer. Hafif ve orta derecede dehidrate hastalarda şeker, tuz ve su içeren oral rehidratasyon sıvısı tercih edilmelidir. Ağır dehidratasyon, şok, koma durumunda veya ağızdan sıvı alamayan hastalarda intravenöz tedavi yapılmalıdır. Ağır dehidrate olgularda antibiyotik ile, ishalin süresi ve miktarı yarı yarıya azalır. Duyarlı suşların baskın olduğu bölgelerde oral tetrasiklin ve doksisiklin en seçkin antibiyotiklerdir. Tetrasiklin bakteriyi hızla etkilerken epitel hücrelerine bağlı haldeki toksinlerin etkisi nedeniyle sıvı sekresyonu antibiyotik tedavisine başladıktan sonra birkaç saat daha sürer. Son yıllarda özellikle epidemiler sırasında tetrasiklin ve diğer antibiyotiklere dirençli suşlar görülmüştür. Dirençli olgularda kinolonlar tercih edilmelidir (63,66,67,76).

Giardia Lamblia

Zararsız bir kommensal olarak düşünölen Giardia lamblia, bu parazitle infekte kişilerde ishal, malabsorbsiyon gibi bulguların tanımlanmasının ardından patojen olarak değeriendirilmeye başlanmıştır. Giardiyazlı hastalarda gözlenen klinik bulguların, parazitin suşu, miktarı, konak-parazit ilişkisi ve konağın immun yanıtı gibi birçok değışik faktöre bağılı olarak oluşabileceğı düşünölmektedir (77-82).

İnfeksiyon, parazitin kist formunun ağız yolu ile alınmasının ardından oluşmakta ve on kadar kist bile enfeksiyona neden olabilmektedir. Kistler, 8-12 µm boyunda oval yapıda olup, olgun şekillerinde dört nükleus bulunmaktadır. Trofozoitleri, 9-21 µm boyunda olup, iki nükleusu ve paraziin ventral yüzeyinin dörtte üçünü kaplayan emici diski ve dört çift kamçısı ile karakteristiktir.

Ağız yolu ile alınan Giardiya kistleri, eskistasyonun ardından trofozoit şekline dönüşmekte, ince brsağın üst bölgelerinde çoğalmaya başlayan trofozoitler, diskleri ile ince barsakta enterositlere yapışmaktadırlar. Bu yapışmada disklerin emici özelliğinin yanında spesifik reseptör ligand ilişkisinin rol oynadığı bildirilmektedir (78-80).

Giardia lamblia ile infekte kişilerde görölen ishal, malabsorbsiyon gibi klinik tabloların fizyolojik mekanizmaları, günümüzde tam olarak açıklanamamaktadır. Yaygın olarak kabul edilen görüş, mukoza yüzeyine yapışmış çok sayıda parazitin villüslerin emilim fonksiyonunu fiziksel olarak engellediğı ve böylece besin alımında engel oluşturduğudur. Ancak sadece trofozoit ekstraktları verilen deney hayvanlarında mukozal disakkaridaz aktivitesinin azaldığının gözlenmesi, bu mekanik etki dışında diğeri bazı faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Giardiyazın fizyopatolojisinde villus atrofisinin, disakkaridaz ve luminal enzim yetmezliklerinin önemli rol oynadığı, barsak yüzey alanının azalması ve mikrovillüslerdeki küntleşmenin, elektrolitler, eriyik besinler ve suyun malabsorbsiyonunun ise temel mekanizma olduğı günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (83,84).

Giardia infeksiyonları dünyanın her bölgesinde ve tüm yaş gruplarında görölebilmekle birlikte, bu parazit hastalığına çocukluk yaşlarında daha sık rastlanılmaktadır. İnfeksiyon, asemptomatik seyredebileceğı gibi kısa dönemli akut

ishal gelişebilmekte, vakaların çoğunluğu ise yağlı, yumuşak dışkılama, karında şikâyet ve gaz, kramp şeklinde karın ağrıları, epigastrik duyarlılık gibi klinik belirtiler göstermektedir. Tanı konamayan, uygun tedavi almayan hastalarda ishal ardından normal dışkılama veya konstipasyon ile seyreden dönemler görülebildiği ve bu tablonun aylarca sürebildiği belirtilmiştir. Kendiliğinden iyileşen olgular ise aylarca kist çıkartmaya, böylece enfeksiyon kaynağı olmaya devam edebilmektedirler.

Giyardiya enfeksiyonlarında tanı, dışkı örneklerinde kistlerin ve trofozoitlerin direkt bakıda veya lugol ile boyanan preparatlarda görülmesiyle konabilir. Şüpheli durumlarda duodenum aspirasyon sıvısının incelenmesi için kullanılan enterotest ise uygulama zorluğu nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Dışkıda antijen aramaya yönelik serolojik testler gün geçtikçe yaygınlaşmakta ve ticari kit olarak bulunmaktadır. Serumda anti-giyardiya IgG antikorlarının uzun süre kanda bulunabilmesi nedeniyle sadece genel sero-epidemiolojik araştırmalarda kullanılmaktadır.

Tedavide en yaygın kullanılan ilaç grubu 5-nitroimidazol olup, metronidazol ile beş yedi günlük bir tedavi önerilmektedir. Korunmada genel korunma prensipleri geçerli olup, parazitin su ile bulaşımının yaygın olduğu unutulmamalıdır (80,85,86).

Entamoeba Histolytica

Lamble'nin 1859'da, insan bağırsığında amiplerin bulunduğunu bildirmesinin ardından, 1875'de Loesh ilk kez Rusya St Petersburg'da dizanterili bir hastanın dışkısında ve kalın bağırsığındaki ülserlerde amiplerin bulunduğunu saptamış ve klinik bulguların amiple ilişkisi olabileceğini düşünerek hastadan aldığı materyali köpeklere oral ve rektal yollarla vererek kolit oluşturmuştur. Schaudinn 1903'de bu mikroorganizmaya, dokuları eritici özelliğini göz önüne alarak *Entamoeba histolytica* adını vermiştir. Walker'ın 1908 yılında, kistlerin *Entamoeba histolytica*'nın evriminin bir aşaması olduğunu göstermesinin ardından, Walker ve Sellards insan üzerinde gerçekleştirdikleri deneylerde *Entamoeba histolytica*'nın patojen bir protozoon olduğunu ve kistlerle bulaştığını kanıtlamışlardır (87). Brumpt'un 1925 yılında ortaya attığı *Entamoeba histolytica*'nın aslında tek bir tür olmadığı şeklindeki

hipotez ise son yıllarda *Entamoeba dispar*'ın tanımlanmasıyla tekrar önem kazanmıştır (88,89).

İnsan vücudu içinde *Entamoeba histolytica*'nın trofozoit, prekist, kist, metakist ve metakistik trofozoit formlarına raslanmaktadır. Canlı trofozoitler 12-60µm çapında olup, dışkı ile çıktıklarında hareketlidir. Ektoplazma şeffaf ve homojen, endoplazma ise granüllü bir yapıya sahip olup, ektoplazmadan çıkan pseudopodları eldiven parmağı şeklinde dar ve uzun görünümündedir. Endoplazmada, bazıları eritrosit içerebilen besin vakuolleri ve nukleus bulunmaktadır. Boyalı preparatlarda nukleus; merkezi karyozom, nukleus zarının iç yüzünde düzenli sıralanmış periferik kromatin tanecikleri ve karyozom ile kromatin tanecikleri arasındaki linin iplikçikleri ile karakterizedir (90,91).

Trofozoitlerin, kalın bağırsak boşluğunda ilerleyen bağırsak içeriğindeki su oranının gittikçe azalması nedeniyle, morfolojik ve fizyolojik değişikliklere uğradıkları ve kist şekline dönüştükleri, bu dönüşüm sırasında trofozoitlerin önce içlerindeki sindirilmemiş besinleri attığı, daha sonra homojen ve yuvarlak olan prekist şekline dönüştüğü bildirilmektedir (92). Prekistlerde ektoplazma ve endoplazma ayrımı gözlenememektedir. Prekist olgunlaştıkça hareketi kaybolarak etrafında bir kist duvarı oluşmaktadır (90,91,92).

Kistler hafif oval veya asimetrik yapıda 11-14 µm büyüklüğünde olup, boyanmamış preparatlarda renksiz parlak, ince ve çift çeperli görünmektedir. İçlerinde nukleus ve glikojen vakuolü farkedilememekte, sadece kromotoid cisimcikler, şeffaf, uçları yuvarlak, çomakçıklar şeklinde görülebilmektedir (93). Olgunlaşmamış kistlerde küçük glikojen vakuolleri bulunabilirken, dört nukleuslu olgun kistlerde glikojen vakuolleri kaybolmaktadır. Amebiyazlı kişilerin dışkılarında görülen dört nukleuslu kistlerin infeksiyöz olduğu, sağlıklı kişiler tarafından alındığında hastalık oluşturabildiği bilinmektedir.

Entamoeba histolytica'nın başlıca konağı insandır. Evrimi direkt olup, ara konağı yoktur. Enfeksiyonun insanlara fekal oral yolla, olgun kistlerin kontamine yiyecekler ve sularla alınmasıyla, bulaştığı bilinmektedir (93). Dış ortamdaki kistler çevre şartlarına bağlı olarak haftalar veya aylarca canlılığını koruyabilmektedir (89,94).

Olgun dört nukleuslu kistler ağız yoluyla alınıp bağırsağa ulaştınca kistin dış çeperi erimekte ve içinden metakist çıkmaktadır. Daha sonra metakistler dörde bölünerek birer çekirdekli metakistik amipler meydana gelmektedir. Metakistlerin bölünmesi sonucu ortaya çıkan tek nukleuslu, genç ve küçük 8µm amiplere metakistik trofozoit veya amoebula adı verilmektedir. Bunlar kalın bağırsakta beslenip büyüyerek trofozoitleri oluşturmaktadırlar (90,91,92,95,96).

Trofozoitler, kalın bağırsakta bakteri, hücre ve gıda artıklarını fagosit ederek beslenip çoğalmakta ve kolonizasyon meydana getirmektedir. Bu amiplerin daha sonra henüz kesin olarak açıklanamayan nedenlerle patojen şekle dönüşüp dokulara saldırdığı ve kalın bağırsakta ülserler oluşturduğu bildirilmektedir (94). Bu dönüşümde *Entamoeba histolytica* trofozoitlerinin yüzeyinin konak hücrelerine temasının önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Patojen amiplerin kist oluşturmaksızın ikiye bölünerek çoğaldıkları ve patojen dönemli evrimini sürdürdükleri açıklanmıştır (97).

Entamoeba histolytica'nın bağırsaklarda ve dokularda hastalık yapabilmesinde, insanın direnci, amibin virulansı ve sayısı en önemli etkenler olarak kabul edilmektedir. Hastalığa kortikosteroid tedavisi gören kişilerde ve immun yetmezlikli hastalarda sıklıkla rastlandığı bilinmektedir (93-96,98,99).

Entamoeba histolytica'nın patolojik lezyonları oluşturmada, enzimlerinin ve lökositlere olan toksik etkisinin büyük önemi olduğu bulunmuştur (94). Bu enzimlerden hiyaluridaz ve proteinazın histolitik etki ile amibin yakınında bulunan hücrelerin lizisine neden olarak, parazitin dokuda yerleşip yayılmasına neden olduğu saptanmıştır. Amipler ile temas eden lökositlerin birkaç dakika içinde normal görev yapamaz hale geldiği ve anormal görünüm alarak öldüğü bildirilmektedir.

Entamoeba histolytica'nın, bağırsakta en sık liberkühn kriptlerinde yerleştiği bilinmektedir. Amebiyaz olgularında, sıklık sırasına göre çekum, çıkan kolon, sigmoid kolon, appendiks, inen kolon ve transvers kolonun tutulduğu bildirilmektedir (92). Oluşturdukları lezyonların zamanla ağzı dar bir şişe tarzındaki ülserlere dönüştüğü gösterilmiştir. Bu ülserlerin kenarlarının altı oyuktur ve bağırsak kıvrımlarına paralel olarak ilerlediğinde enleri boylarından büyüktür. Yapılan incelemelerde ülserlerin genellikle kenarlarında ve dibinde amiplerin bulundukları tespit edilmiştir. Lezyonlar genellikle dışkının durakladığı çekum ve çekuma yakın

bölgelerde, rektumda, sigmoidde rastlanmaktadır. Amipli dizanterinin komplikasyonları peritonit, apandisit (amipli tiflit), invajinasyon, mesane sigmoid fistülleşmesi, obstrüksiyon, amipli anüs granülomu ve vajinaya yayılma olarak sıralanmaktadır. Bağırsak amebiyazında kuluçka dönemi genellikle 7-14 gün olup, bazen aylarca sürebilmektedir (87,100,101).

Entamoeba histolytica kist ve trofozoitleri her zaman dışkıda bulunamadığından amoebiosis düşünülen kişilerde ilk incelemede parazite rastlanamadığı durumlarda, dışkı incelemelerinin ard arda en az üç kez tekrarlanması önerilmektedir (91).

Dışkı incelemeleri sırasında alınacak materyalin dışkının mukuslu kısmından alınmasının, mukus içinde amipler ve eritrositler daha çok bulunduğundan tanıda yarar sağladığı bilinmektedir. Dışkıda eritrositler fazla sayıda olduklarında birbirlerine yapışabilmekte, bu duruma Anderson olayı adı verilmektedir. Bunun dışında dışkıda Charcot Leyden kristallerine ve az da olsa polimorf nüveli lökositlere rastlanmaktadır. Dışkıda eritrositlerin, Charcot Leyden kristallerinin ve polimorf nüveli lökositlerin bulunması halinde amebiyazdan şüphelenilmeli ancak, basilli dizanteri, kolitis ülseroza, kalın bağırsak kanseri gibi hastalıklarda da benzer bulguların görülebileceği gözden uzak tutulmamalıdır (100).

Entamoeba histolytica trofozoitlerinin bağırsaklarda meydana getirdiği ülserleri direkt olarak görme, gerekli görülen yerlerden biyopsi veya parça almaya olanak veren endoskopik inceleme tanıda kullanılmaktadır. Amip ülserlerinin kenarında trofozoitler yoğun olarak bulunduklarından endoskopi ile bu bölgelerden alınan materyalde trofozoitler kolaylıkla görülebilmektedir. Endoskopi materyalinden yapılan sürüntüler ile preperat hazırlanıp boyanması ve besiyerlerine ekim yapılması amiplerin görülme olasılığını artırmaktadır (89,91,101,102,103).

Amebiyazın endemik olarak bulunduğu bölgelerde tanıda, ultrasonografi, hepatobiliyer görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik rezonans görüntüleme, Perkütan transhepatik apse drenajı gibi radyolojik yöntemlerden sık olarak faydalandığı görülmektedir (88,93,101). Ancak bu teknikler amip absesini, piyojenik apseden ayıramamakta, ayırıcı tanı için, serumda anti-amip antikörlerinin serolojik yöntemlerle aranması veya aspirasyon materyalinde amiplerin görülmesi gerektiği bildirilmektedir. Serolojik incelemeler sırasında, akut olgularda yedinci

günden önce antikor cevabı gelişmediğinden negatif sonuçların ortaya çıkabileceği bundan dolayı testlerin tekrarlanması gerektiği ileri sürülmektedir. Serolojik tanı yöntemleri arasında en yaygın olarak kullanılanlardan olan enzim-linked immunosorbent assay'dan; amebiyaz tanısında dışkıda antijen aranmasının yanı sıra bağırsak dışı amebiyazda, kanda oluşan spesifik antikorları araştırmak için de yararlanılmaktadır. Yöntemin kolay uygulanır olması, kısa zamanda sonuçlanması, spesifikliğin ve sensitivitesinin yüksek bulunması nedeniyle güvenilir bir tanı yöntemi olduğu bildirilmektedir (89,92,104,105).

Amebiyaz tedavisinde; metronidazol, tinidazol, niridazol, ornidazol gibi doku ve bağırsak lümenindeki amiplere etkili ilaçlar kullanılmaktadır. Hastalık insanlar arasında, fekal oral yolla su ve yiyecekler aracılığıyla ağız yolundan parazitin dört nükleuslu olgun kistlerinin alınmasıyla yayılmaktadır. Bu infeksiyondan korunmada parazitin yaşam döngüsünün kırılmasını sağlayacak önlemlerin etkili olduğu bilinmektedir. Hastaların ve portörlerin tedavisi, su ve besin maddelerinin kirlenmesinin önlenmesi, el yıkama ve tuvalet kullanma alışkanlığının edinilmesi, sinek ve böceklerle savaş korunmada temel faktörlerdir. Henüz amebiyazdan korunmayı sağlayacak bir aşı bulunmamakla birlikte bu konuda çalışmaların yapıldığı bildirilmektedir (106,107).

Cryptosporidium

Cryptosporidium türleri bir hayvan infeksiyon etkeni olarak uzun süreden beri tanınmakta olup, yirmiden fazla türünün bulunduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda özellikle AIDS'li hasalarda yaygın olarak tespit edilmesiyle birlikte kriptosporidyumların insan sağlığı açısından önemi ortaya konmaya başlamıştır. İnsanda infeksiyona neden olan tür *Cryptosporidium parvum* olup, bu tür diğer omurgalı hayvanlarda da infeksiyon oluşturmaktadır. Ancak moleküler düzeydeki çalışmalar *C.parvum*'un farklı genotiplerini ortaya koymuş, Tip 1'in insandan insana geçerken, Tip 2'nin zoonotik infeksiyonlara neden olduğu öne sürülmüştür (108).

Kriptosporidyumlar evrimini tek konakta tamamlamaktadır. Ookistleri ağız yolu ile alındıktan sonra eksiste olmakta, açığa çıkan sporozoitler epitel hücre duvarına tutunmaktadır. İntarsellüler, ekstrasitoplazmik yerleşim gösteren

sporozoitler merontlara dönüşmekte, merontların bazıları merozoitlere dönüşerek başka hücreleri infekte ederken, bazıları seksüel evrim sonucu zigot oluşturmaktadır. Oluşan iki farklı ookist formundan kalın duvarlı olanları dış ortama atılırken, ince duvarlı ookistler yeni hücreleri infekte ederek enfeksiyonu devam ettirmektedir (108,109).

Kriptosporidiyum enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, özellikle su kaynaklı epidemiler görülmektedir. 1993 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kaynak suyundan 400,000 kişinin enfekte olduğu bildirilmiştir (110). Su kaynaklı epidemilere neden olarak; parazitin kaynak sularındaki prevalansının yüksek olması, klora dirençli olması, içme suyu filtrelerinden geçebilmesi ve çok az sayıda parazitin bile enfeksiyona neden olabilmesi gösterilmektedir. Çocukluk çağlarında sık görüldüğü ve hastalığın insanlara bulaşmasında evcil ve besi hayvanları önemli rol oynadığı bilinmektedir (111).

Kriptosporidiyum enfeksiyonlarında başta jejunum bölgesi olmak üzere tüm sindirim sistemi etkilenmekte olup, solunum ve safra yollarında da patolojik tablolar ortaya çıkabilmektedir. İnfekte barsak epitel hücrelerinde absorpsiyonunun bozulduğu ve sekresyonun arttığı gözlenmiştir (108).

Kriptosporidiyum enfeksiyonları kişinin immun sisteminin durumuna göre çok farklı klinik tablolar gösterebilmektedir. İmmün sistemi sağlam kişilerde alınan parazit miktarına ve etkenin virulansına bağlı olarak hiçbir bulgu görülmeyeceği gibi, kısa süreli bol ve sulu ishal, karında kramplar, bulantı, kusma, iştahsızlık ve subfebril ateş ile seyreden bir klinik tablo görülebilmektedir (108, 110, 112).

İmmun sistemi baskılanmış kişilerde kriptosporidiyoz kısa dönemli ishalden, kronik, koleraya benzer tabloya kadar çok farklı şekillerde ortaya çıkabilmekte ve ölümlere neden olabilmektedir.

Kriptosporidiyozda tanı, dışkı incelemelerinde ookistlerinin veya gastrointestinal mukoza biopsi örneklerinde intarsellüler evrelerinin gösterilmesi ile konmaktadır. Modifiye asit-fast boyalarla boyanmış dışkı örneklerde beş mikrometre boyundaki ookistlerin özellikle daha büyük olan siklospora ookistlerinden ayırt edilmesi önemlidir. Auramine-rhodamine boyama yöntemi tanıda kullanılmaktadır. Immunofloresan ve enzim-linked immunosorbent assay yöntemi tanıda yardımcı olabilmektedir (108,110).

Tedavide bilinen antibiyotik ve antiprotozoal ajanların etkili olmaması kriptosporidyum infeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır. İmmun sistemi sağlam kişilerde su elektrolit dengesini sağlamak ve destek tedavisi çoğunlukla yeterli olmaktadır. İmmun yetmezlikli kişilerde antiretroviral tedavi sonucu semptomların ortadan kalktığı bildirilmiştir. Özellikle CD4 sayısının 200 hücre/mm³'ün üstünde tutulmasının prognozu olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir. Günde 3 gr sipramisin'in yararlı olabileceği, azitromisin, paromomisin, nitazoksanid tedavisi ile tam olmamakla beraber etkili sonuçlar alındığı, ancak tedaviye rağmen mortalitenin % 50'lerde seyrettiği bildirilmiştir (109, 111-113).

Adenovirus

Adenoviruslar ilk defa 1953 yılında cerrahi olarak çocuklardan alınan tonsilla ve adenoid dokudan üretilmişlerdir. İzolasyonlarından kısa bir süre sonra adenovirusların çocuklar ve askere alınan bireyler arasında sıklıkla infeksiyon oluşturdıkları saptanmıştır. Çocukluk yaş grubunun solunum sistemi infeksiyonlarının %5 ile %8'i adenoviruslar tarafından oluşturulmaktadır. Solunum sisteminin yanı sıra bazı adenovirus tipleri konjonktivayı infekte etmekte veya çocukluk çağı isallerine neden olmaktadır. Bunların yanısıra adenoviruslar aseptik menenjit, ensefalit, hepatit ve hemorajik sistit etkeni olarak da tanımlanabilirler. Ayrıca adenoviruslar immün sistemi baskılanmış bütün yaş gruplarında yaygın ve ağır seyreden infeksiyonlara da neden olmaktadır (114).

Adenoviruslar doğada çok yaygın olarak bulunurlar ve insanların yanı sıra birçok hayvan türünü infekte eden adenoviruslar tarif edilmiştir. İnsan adenoviruslarının bugüne kadar 49 serotip tanımlanmış olup bu tipler immunolojik, biyolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre altı grupta sınıflandırılmışlardır. Adenoviruslar dünyanın bütün coğrafi bölgelerinde epidemi, endemi ve sporadik infeksiyonlara neden olabilirler. Adenovirus tip 40 ve 41 gastroenterite neden olmaktadır. Adenovirus infeksiyonlarının bulaş yolu direkt temas, damlacık infeksiyonu, fekal oral yol ve bazen de su iledir. Adenoviruslara bağlı diyarelerin %30-80'inden tip 40 ve 41 sorumludur. Feçesde bulunan diğer adenovirus tipleri 1,2,3,5,7 ve 31'dir. Adenoviral diyarelerin diğer viral diyarelerden ayrımını yapan

herhangi bir klinik bulgu mevcut değildir. Genellikle feçes suludur, günlük dışkılama sıklığı 3-15 arasında değişmektedir. Genellikle adenoviral diyare rotavirustan daha uzun süre devam eder. Bazı diyare vakalarında ayrıca solunum sistemi bulguları da eşlik eder. Ancak adenovirüslerle oluşan diyareler genellikle ılımlı seyretmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda adenovirüs infeksiyonları normal konaktan daha farklı seyreder. Genellikle kemik iliği transplantasyonundan sonra hastalarda yüksek ateş, pnömoni, hemorajik sistit, ensefalit, hepatit, nefrit ve kolit ile seyreden tablolar görülebilmektedir (115).

Adenovirüs infeksiyonlarını klinik belirtiler üzerinden tanımlamak zordur. Çünkü diğer bazı virüsler ve mikroorganizmalar benzer klinik semptomlara neden olabilmektedirler bu nedenle laboratuvar tanısı gereklidir.

Klasik olarak adenovirüsler feçes, boğaz sürüntüsü, nazofaringeal aspirat, konjunktival sürüntü, beyin omurilik sıvısı, kan ve çeşitli biyopsi örneklerinden izole edilebilirler. Bu örnekler adenovirüsler tarafından oluşturulan klinik tabloya bağlı olarak alınırlar. Feçesden izole edilen adenovirüs tiplerinin her zaman tanı değeri yoktur. Bunun nedeni bazı adenovirüslerin herhangi bir hastalık oluşturmada da intestinal florada bulunabilmeleridir. Direkt olarak alınan örneklerden enzim-linked immunosorbent assay yöntemi ile direkt antijen saptanması mümkündür.

Adenovirüs infeksiyonlarının tedavisi için özgül bir antiviral ilaç mevcut değildir. Adenovirüs ile infekte hastaların muayenesinden önce ve sonra dikkatli bir şekilde el yıkanması önerilmektedir (116, 117).

Rotavirüs

Reovirüs ailesi içerisinde insan için en önemli olan virüsdür. Süt çocuğu ve küçük çocukların, daha seyrek olarak erişkin insanların; ayrıca değişik hayvanların gastroenteritinin en sık sebebidir (118, 119-121).

Rotavirüsler, 1973'de Bishop ve arkadaşları tarafından Avustralya'da akut ishali olan çocukların duodenum biyopsilerinin elektron mikroskopla incelenmesiyle keşfedilmiştir. Negatif boyalı elektron mikrograflarda tekerlek şeklinde olması nedeniyle 1978'de Uluslararası Virüsleri Adlandırma Komitesi tarafından rotavirüs ismi verilmiştir (118, 122, 119, 123).

Rotavirusler esas olarak fekal oral yolla bulaşır. Solunum yollarından bulaşma olabileceği düşünülmektedir. Hastanın dışkısının 1 gramında 1010 veya daha fazla viryon olduğundan hastalığın ilk haftasında rotavirus infeksiyonları kolay bulaşır. İnsanda dışkısıyla virus çıkarılması 10 gün kadar sürmektedir. İshali olmayan olgular da virusu yayabilir (118, 124, 119, 125).

Virus kuruluğa dayanıklı olduğundan ellerde, mobilyalar ve oyuncaklar gibi eşyalar üzerinde yaşar. Dışkıda virus oda sıcaklığında yedi ay infeksiyon oluşturu özelliğini korur (118,124).

Rotavirus infeksiyonları, gelişmiş ülkelerde viral üst solunum yolları infeksiyonlarından sonra en sık görülen ikincil hastalıktır. Rotavirusler hem gelişmiş hemde gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları ve küçük çocuklarının (6 ay-4 yaş arası) ishallerinin en sık nedenidir.

Rotavirusler, genellikle toplu halde yaşanan yerlerde salgın yapar. Yaşlıların yaşadığı huzur evleri, askeri birlik mensupları, sağlık çalışanları, turistler rotavirusların normale göre daha sık etkilediği topluluklardır (119, 126). Erişkinlik çağındaki en büyük risk faktörü, ailedeki süt çocuğudur. Süt çocuğu infeksiyonları sırasında, erişkinlerin % 50'si infekte olmakla birlikte bu infeksiyonların 1/3 kadarı semptomatiktir. Çevre şartlarında ve ellerde yaşama potansiyeli nedeniyle nozokomiyal rotavirus infeksiyonları da sıktır ve özellikle infeksiyon tedbirlerinin alınmadığı hastanelerde rotavirus infeksiyonları vakaların %50'sini oluşturur (119, 125, 127, 128).

Virus esas olarak fekal oral yolla ve muhtemelen solunum yoluyla bulaşır ve ince barsak (duodenum ve proksimal jejunum etkilenir). Virus infekte ettiği hücrelerin lizisine neden olur (119, 125, 126). İnfeksiyon sonunda, mikrovilluslar kısalıp, küntleşir; lamina propriada mononukleer hücre infiltrasyonu oluşur. Sonuçta absorptif villus epitel hücreleri harap olur. Hücre ölümü ve desküamasyon, besinlerin sindiriminin bozulmasına ve emilimin azalmasına (primer malabsorbsiyon) ve villöz atrofiye yol açar. Bunu takiben artmış sekresyonun eşlik ettiği reaktif hiperplazi oluşur. Barsak epitelinin sitolitik enfeksiyonu sonunda, su, elektrolit ve glikoz absorbsiyonu önlenir; su ve elektrolit barsak boşluğuna atılır ve ishal oluşur. Sıvı ve elektrolit kaybı ciddi dehidratasyona neden olur. Rotavirus ishali, 10-14 gün kadar süren laktaz eksikliğine sebep olur (118,119,125).

Rotavirus gastroenteritinin 1-7 günlük kuluçka dönemi vardır ve bu dönem genellikle 48 saatten kısadır. Klinik tablo değişkendir. Diğer viral gastroenterit etkenlerine göre kusma ve dehidratasyon rotavirus gastroenteritinde daha belirgindir (119, 122, 125).

Rotavirus ishallerinde dışkı suludur; nadir olgular hariç lökosit ve eritrosit içermez. Lökositoz yoktur. Ağır ishallerde elektrolit dengesizliklerine rastlanır Rotavirus antijeni, laboratuarlarda kolay uygulanabilen lateks aglütinasyon veya enzim-linked immunosorbent assay yöntemleriyle aranabilmektedir (119, 122, 126).

Tedavide esas olan, ishale kaybedilen sıvı ve elektrolitleri, oral veya gerektiğinde parenteral yolla sağlamaktır. Rotavirus ishallerinde hastalık genellikle kendi kendine sonlanır (119, 125, 129). Tedavide etkili antiviral bir ajan yoktur.

Enfeksiyon az sayıda virüsle bulaştığından ve hasta dışkıсында yüksek miktarda viryon çıkardığından bulaşmanın kontrol edilmesi zordur. El yıkanması ve diğer enterik korunma önlemlerinin alınması bulaşmaları azaltmak için gereklidir (119, 125).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma popülasyonu; Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji bilim Dalı'nda Akut Miyelositer Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Kronik Myelositer Lösemi, Miyelodisplastik Sendrom, Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, Aplastik Anemi, Multipl Myeloma, Blastik Kriz nedeniyle kemoterapi uygulanan ve beklenen nötropeni süresi 5 günden uzun olan erişkin hastalar dahil edilmiştir. Bu kriterlere uyan hastalar, kemoterapi aldıkları günden nötropeniden çıkmalarından 5 gün sonrasına kadar abdominal semptomlar (karın ağrısı ve ishal) ve ateş yönünden takip edildiler. Hastalardan her aşamada aydınlatılmış onam alındı (ek-2). Çalışma prospektif kohort çalışması olarak planlandı. Veriler oluşturulan bir anket formu (ek-1) aracılığı ile toplandı ve istatistiksel analizler SPSS 11.5 bilgisayar paket programı kullanılarak değerlendirme yapıldı.

TANIMLAR

Notropeni: Nötrofil sayısının $< 500/\text{mm}^3$ olması.

Ateş: Axiller ısının bir saat boyunca 38°C olması veya bir defa $\geq 38.3^\circ\text{C}$ ölçülmesi.

İshal: Laksatif kullanımı olmaksızın günde üç defadan daha sık, şekilsiz dışkılama.

Karın ağrısı: Karında dört kadranın herhangi birinde (epigastrik bölge hariç) hasta tarafından tarif edilen ağrı. Epigastrik bölgedeki ağrılar mide kökenli olarak yorumlanmaktadır.

Barsak duvar kalınlığı: Ultrasonografi ile barsağın herhangi bir bölgesindeki duvar kalınlığının 4 mm'nin üzerinde ölçülmesi.

Nötropenik enterokolit (Tifilit): Ateş + ishal ve/veya karın ağrısı + Barsak duvar kalınlığı

Kolesistit: Ateş + sağ üst kadranda ağrı + safra kesesi duvar kalınlığının > 4 mm olması.

İnfeksiyöz ishal: Hastada Nötropenik Enterokolit veya dışkının mikrobiyolojik incelemesinde enterik patojen saptanması.

Abdominal atak: Ateş, karın ağrısı ve ishal semptomlarından biri veya birkaçının olması.

Enterik patojen: Clostridium difficile, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Rotavirus, Adenovirus, Escherichia coli 0157:H7, Campylobacter, Yersinia, Cryptosporidium, Vibrio, Salmonella ve Shigella.

Mikrobiyolojik inceleme: Abdominal atak gelişen nötropenik hastalarda enterik patojen tespit etmek amacıyla dışkının incelemesi aşağıda belirtilen yöntemlerle yapılmıştır.

1. Direkt mikroskopik inceleme: Lokosit, eritrosit tayini ve Giardia lamblia, Entamoeba histolytica kist ve trofozoidlerinin görülmesi.

2. Dışkının modifiye EZN boyaması: Cryptosporidium ookistlerinin görülmesi.

3. Dışkı kültürü: Salmonella, Shigella, Yersinia ve Campylobacter (SSYC), Vibrio ve E.coli O157:H7 için standart kültür teknikleri uygulanarak yapıldı.

4. Dışkıda toksin Tayini: Clostridium difficile toksin A'nın tespiti.

5. Dışkının Enzim Immun Assay ile testi: Dışkıda Giardia lamblia ve Entamoeba histolytica Adenovirus ve Rotavirus antijenlerinin ticari kit prospektüslerine uygun olarak tespiti yapıldı.

Radyolojik Takip: Çalışmaya alınan hastalara kemoterapi öncesi, abdominal atağın ilk 24 saati içinde ve kemoterapi tamamlandıktan sonraki 72. saatte (abdominal atak olmasa da) abdominal ultrasonografi uygulanacaktır. Ultrasonografi'de barsak duvar kalınlığı ölçümü, Karaciğer, Safra Yolları ve dalak parankimi değerlendirildi.

Kolonoskopi: Nötropeniden çıktıktan 72 saat sonra halen abdominal atağı devam eden hastalara, tanı amaçlı kolonoskopi uygulanması planlandı.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı Bakteriyoloji laboratuvarına Cary Blair Transport besiyeri ile gelen dışkı örnekleri, Escheria coli O157:H7, Campylobacter, Yersinia, Salmonella, Shigella ve Vibrio türleri için uygun besiyerlerine ekilip, uygun inkübasyon ortamlarında izole edildi. Salmonella ve Shigella tür ve grup tayini için gerekli antiserumlar, inkübasyonda kullanılacak 37 °C ve 42 °C'ye ayarlı etüvler, Cryptosporidium ookistlerinin incelemesinde kullanılacak modifiye EZN boyası ile dışkının boyalı ve boyasız incelemelerinde kullanılacak mikroskop yine bu laboratuardan sağlanacaktır. Dışkı örneklerinde Entamoeba histolytica ve Giardia lamblia, Rotavirus ve Adenovirus antijenleri Enzim Immun Assay yöntemiyle ölçülecektir. Bu ölçümler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez laboratuvarı ELISA laboratuvarında yapılacaktır. Çalışma için yıkama cihazı- Biotek 987 (İtalya), spektrofotometre-ELX 800 (İtalya) ve otomatik pipetler-Eppendorf (10µl-100µl/ 100µl-1000µl) bu laboratuvarından sağlanacaktır. Çalışmada kullanılan solüsyonlar, her bir ticari kit için kendi kapsamında bulunmaktaydı.

Ocak 2007- Haziran 2007 tarihleri arasında 6 aylık dönemde alınan dışkı örnekleri şu şekilde çalışıldı :

1. Boyalı ve boyasız mikroskopik incelemeler ile rutin kültür işlemleri günlük çalışıldı. Mesai saati dışında Cary Blair transport medium ile gelen dışkı örneklerinin kültürleri ertesi gün çalışılınca kadar +4 ° C'de muhafaza edilecektir.

2. Enzim İmmun Assay yöntemiyle dışkıda antijen aranması 2-4 haftada bir toplu şekilde çalışıldı. Örnekler çalışma yapılıncaya kadar -20°C’de muhafaza edildi.

Veri analizi sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan 56 kişinin yaşları 16-65 arasında değişmekte idi. Yaş ortalamaları 38.84 idi. Cinsiyet dağılımı 37 kişi (%66,1) erkek, 19 kişi (33,9) kadın idi. Hastaların tanıları şu şekilde idi; 26 kişi (%46.4) Akut Myelositer Lösemi, 13 kişi (%14.3) Multipl Myeloma, 6 kişi (%10.7) Hodgkin Lenfoma, 5 kişi (%8.9) Non-Hodgkin Lenfoma, 5 kişi (%8.9) Akut Lenfoblastik Lösemi, 3 kişi (%5.4) Myelodisplastik Sendrom, 2 kişi (%3.6) Kronik Myelositer Lösemi, 1 kişi (%1.8) Aplastik Anemi tanıları ile takip edilmekteydiler. Abdominal semptomlar (karın ağrısı ve ishal) tüm hastalarda mevcut idi. Batın ultrasonografisi 16 (%40) hastaya uygulandı, 40 hastaya yapılamadı. 56 hastanın tümünde abdominal atak kriterleri (karın ağrısı, ateş ve ishal) mevcut idi.

Dışkı örneklerinin modifiye EZN ile boyanması sonucunda, 56 hasta arasından 2 hastada (%3.6) Cryptosporidium ookistlerinin pozitifliği tespit edildi. Clostridium difficile toksin A hiçbir hastada pozitif bulunmadı. Direkt mikroskopik incelemede ise 44 hastanın (%78.6) dışkı mikroskopisi normal idi, 1 hastada (%1.8) bol lökosit, 1 hastada (%1.8) bol eritrosit, 1 hastada (%1.8) Entamoeba histolytica trofozoiti, 7 hastada (%12.5) Entamoeba histolytica trofozoiti ile birlikte bol eritrosit görüldü, 2 hastada (%3.6) hem lökosit hemde eritrosit görüldü.

Dışkı kültürlerinden pozitif sonuç elde edilmedi. Dışkı örneklerinin Enzim İmmun Assay testi ile Dışkıda Giardia lamblia ve Entamoeba histolytica Adenovirus ve Rotavirus antijenlerinin bakılması sonucunda Direkt mikroskopi ile bakılan ve Entamoeba histolytica trofozoiti ile birlikte bol eritrosit görülen 7 hastada (%12.5) Entamoeba histolytica antijeni pozitif tespit edildi. Giardia lamblia, Adenovirus ve Rotavirus antijenleri negatif olarak tespit edildi.

56 hastanın nötropenide kalış süreleri, 7-180 gün arasında değişmekteydi. İstatistiksel olarak yaş ile nötropenide kalış süresi değerlendirildiğinde anlamlı bir

sonuç elde edilmedi. ($p > 0.05$) Benzer şekilde cinsiyet ile nötropenide kalış süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. ($p > 0.05$)

Abdominal Atak Kriterleri pozitif olan 56 hastanın 16'sında Abdominal USG yapıldı . Ultrasonografi'de barsak duvar kalınlığı ölçümü, Karaciğer, Safra Yolları ve dalak parankimi değerlendirildi. 10 hastada barsak duvar kalınlığı 4 mm'nin üzerinde bulundu (bulgular 5-7 mm arasında değişmekteydi). 1 hastada Abdominal Bilgisayarlı Tomografi değerlendirmesinde çekum duvar kalınlığı 10 mm olarak ölçüldü. Tifilitle uyumlu radyolojik bulguları olan 10 hastada dışkının mikrobiyolojik incelemesi sonucunda bakılan parametrelerde pozitif bir sonuç elde edilmedi.

5. TARTIŞMA

Hematolojik malignansilerinde kemoterapiye sekonder gelişen nötropeni çok geniş bir komplikasyon yelpazesine yol açmaktadır. Bu nötropenik hastalarda, ishal ve/veya karın ağrısı sık görülen semptomlar olup, infeksiyöz ve non-infeksiyöz nedenlerin birbirinden ayrılması tedavi planlanmasında önem taşımaktadır (1,2,3,4).

İnfeksiyöz ishaller dünya genelinde morbidite ve mortalitenin ikinci nedenidir. Nötropenik hastalarda abdominal infeksiyonlar sadece mukozayı tutan basit mukozitten %20-80 ölümle sonlanan nötropenik enterokolite veya diğer adı ile tifilite kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedir. Akut morbidite ve mortalitenin dışında, infeksiyöz ishalin bazı etkenleri uzun dönemde ciddi sekellere yol açarlar. Örneğin; enterohemorajik Escherichia coli infeksiyonunu takiben renal yetmezlikle birlikte hemolitik üremik sendrom, Campylobacter jejuni infeksiyonunu takiben Guillain-Barre sendromu, Cryptosporidium türlerinin ve diğer enterik infeksiyonları takiben ortaya çıkan malnütrisyonun görülmesi gibi.

İyi bir hikaye ve klinik bulgular infeksiyöz ishalin etyolojisini aydınlatmada önemli ipuçları sağlamasına rağmen bazı patojenler için özgül tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Dışkı testlerinin azalması ampirik ya da uygunsuz tedavi edilen hasta sayısının artması demektir. Ampirik tedavi gereksiz antimikrobiyal ajan kullanımına ve ilaç direncinin artmasına neden olur. Uygun antimikrobiyal tedavi bazı bakteriyel

ve paraziter infeksiyonlarda hastalık süresini kısaltıp, morbiditeyi azaltırken invazif enfeksiyonlarda hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Gelişmiş ülkelerde nozokomiyal infeksiyöz enterokolitin en önemli nedeni *Clostridium difficile*'dir. Bu mikroorganizma aynı zamanda hastanede yatan akut lösemi hastalarında da sık izole edilir. Klasik bakteriyel enterik patojenler olarak tanımlanan *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* (SSYC) ciddi enterokolite yol açarlar. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* (SSYC) genellikle hastane kökenli infeksiyon yerine toplum kökenli infeksiyon yapar. Ancak yinede literatürlerde bu patojenlerin hematolojik malignansili hastalarda septisemiye kadar varan ciddi infeksiyona yol açtıkları bilinmektedir.

Abdominal semptomları olan nötropenik hastalarda viral, paraziter, bakteriyel etkenlere bağlı infeksiyöz ajanların tanımlanması ve bu patojenlerin nötropeni süresi, nötropeniye yol açan kemoterapötiklerin cinsi, dozu ve uygulanım süresi ile korelasyonunun irdelenmesi araştırmaya değer bir konudur.

6. SONUÇLAR

Ocak 2007- Haziran 2007 tarihleri arasında 6 aylık dönemde Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji bilim Dalı'nda Akut Miyelositer Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Kronik Myelositer Lösemi, Miyelodisplastik Sendrom, Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, Aplastik Anemi, Multipl Myeloma, Blastik Kriz nedeniyle kemoterapi uygulanan ve beklenen nötropeni süresi 5 günden uzun olan erişkin hastalardan febril nötropenik oldukları dönemde gelişen ishal vakalarından alınan 56 dışkı örneği boyalı ve boyasız mikroskopik incelemeler ile rutin kültür işlemleri uygulanarak değerlendirildi. Enzim İmmun Assay yöntemiyle dışkıda antijen aranması 2-4 haftada bir toplu şekilde çalışıldı. Örnekler çalışma yapılınca kadar -20°C'de muhafaza edildi.

Dışkı örneklerinin modifiye EZN ile boyanması sonucunda, 56 dışkı örneği arasından 2 örnekte (%3.6) *Cryptosporidium* oöhistlerinin pozitifliği tespit edildi.

Direkt mikroskopik incelemede ise 44 (%78.6) dışkı örneğinin mikroskobisi normal idi, 1 (%1.8) örnekte bol lökosit, 1 örnekte (%1.8) bol eritrosit, 1 (%1.8)

örnekte *Entamoeba histolytica* trofozoiti, 7 (%12.5) örnekte *Entamoeba histolytica* trofozoiti ile birlikte bol eritrosit görüldü, 2 hastada (%3.6) hem lökosit hemde eritrosit görüldü.

Enzim İmmun Assay yöntemiyle dışkıda antijen aranması sonucunda Direkt mikroskopi sonucunda pozitiflik saptanan 7 dışkı örneğinde *Entamoeba histolytica* antijeni pozitif saptandı. Rotavirus, Adenovirus, *Giardia lamblia* antijenleri negatif bulundu.

Salmonella, *Shigella*, *Yersinia* ve *Campylobacter* (SSYC), *Vibrio* ve *E.coli* O157:H7 için standart kültür teknikleri uygulanarak yapılan kültür sonuçlarında herhangi bir üreme tespit edilmedi. Hastaların nötropeni ve ateş nedeni ile ampirik başlanılan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaları dışkı kültürleri negatifliğinde etken olabilir diye düşünmekteyiz.

Abdominal ultrasonografi yapılan 16 hastadan 10 tanesinde nötropenik enterokolitle uyumlu olan barsak duvar kalınlığı tespit edildi (barsak duvar kalınlığı >4mm), ancak bu hastalarda infeksiyöz etkenlere yönelik yapılan incelemelerde pozitif bir sonuc bulunmadı.

Sonuç olarak günümüzde yaşam süresinin uzamasına paralel olarak kanser vaka sayılarında artış bilinmektedir, gelişen tıpla birlikte hematolojik malignansili hastalara uygulanan kemoterapi tedavisi sonrasında gelişen nötropenik enterokolit etkenleri non-infeksiyöz ve infeksiyöz nedenler olarak ikiye ayrılmaktadır, infeksiyöz etkenler nadir görülmekle birlikte; tanı yöntemlerine yönelik gereksiz ve pahalı istemlerden kaçınılması gerekliliğini önermekteyiz.

ÖZET

Nötropenik hastalarda gelişen ishallerin enfeksiyöz nedenleri

Nötropenik hastalarda, ishal ve/veya karın ağrısı sık görülen semptomlar olup, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerin birbirinden ayrılması tedavi planlamasında önem taşımaktadır. Nötropenik hastalarda abdominal enfeksiyonlar sadece mukozayı tutan basit mukozitten %20-80 ölümle sonlanan nötropenik enterokolite veya diğer adı ile tiflitle kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedir.

Bizim çalışmamızda Ocak 2007- Haziran 2007 tarihleri arasında 6 aylık dönemde Ankara universitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji bilim Dalı'nda Akut Miyelositer Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Kronik Myelositer Lösemi, Miyelodisplastik Sendrom, Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, Aplastik Anemi, Multipl Myeloma, Blastik Kriz nedeniyle kemoterapi uygulanan ve beklenen nötropeni süresi 5 günden uzun olan 56 erişkin hastanın nötropenik olduğu dönemde gelişen ishal vakalarından alınan dışkı örnekleri incelendi. 2 örnekte (%3.6) *Cryptosporidium* ookistlerinin pozitifliği tespit edildi. 7 (%12.5) örnekte *Entamoeba histolytica* trofozoiti ile birlikte bol eritrosit görüldü. Enzim İmmun Assay yöntemiyle dışkıda antijen aranması sonucunda bu 7 örnekte *Entamoeba histolytica* antijeni pozitif saptandı. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ve *Campylobacter* (SSYC), *Vibrio* ve *E.coli* O157:H7 için standart kültür teknikleri uygulanarak yapılan dışkı kültürü sonuçlarında herhangi bir üreme tespit edilmedi.

10 hastada tiflitle uyumlu barsak duvar kalınlığı (>4mm) tespit edildi. Ancak bu hastaların dışkı örneklerinde herhangi bir mikrobiyolojik etken tespit edilemedi.

Nötropenik enterokolitin enfeksiyöz etkenleri nadir olmakla birlikte, etiyojolojiyi aydınlatmada gereksiz ve pahalı tetkiklerin planlanmasının gereksiz olacağını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Nötropeni, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*

SUMMARY

Infectious etiology of diarrhea occurring in neutropenic patients

Diarrhoea and/or abdominal pain in neutropenic patients are frequent symptoms; differentiate between infectious and non-infectious causes of these symptoms are essential for planning treatment.

In neutropenic patients abdominal infections have been reported from mucositis to neutropenic enterocolitis, a term that is synonymous with typhilitis and mortality rate is 20%-80%.

We prospectively studied 56 adult patients with undergoing chemotherapy and neutropenic patients because of Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukaemia, Chronic Myeloid Leukaemia, Myelodysplastic Syndrome, Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, Blastic Crisis, Aplastic Anemia who were hospitalised in the hematological ward of the Ankara University Medicine Faculty Ankara, Turkey, from January 2007 until June 2007. Collected and analyzed all patient's stool specimen. 2 to 56 (3.6%) were detected cryptosporidium oocysts and 7 to 56 (12.5%) *Entamoeba histolytica* trophozoite, with Enzyme immunoassay method these 7 stool specimen found that *Entamoeba histolytica* antigen positive.

No classic bacterial enteric pathogens; (SSYC) *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* and *Campylobacter* spp. and *Vibrio cholerae* *Escherichia coli* O157:H7 were detected in the stools during the diarrhoeal episodes.

Infectious causes of neutropenic enterocolitis have been rarely reported so that we don't suggest infectious causes of neutropenic enterocolitis investigation etiology of diarrhoea with neutropenic patients because of cost.

Key words: neutropenia, campylobacter, yersinia, salmonella, shigella

KAYNAKLAR

1. Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic Enterocolitis: Spectrum of the Disease and comparison of Definite and Possible Cases. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27:695-699
2. Gorschlüter M, Marklein G, Höfling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C, Ziske C, Mey U, Heller R, Eis-Hubinger AM, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf HGI, Glasmacher A. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *British Journal of Haematology* 2002; 117, 351-358
3. Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, Marklein G, Remig J, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T. *Cancer Investigation* 2001;19(7):669-677
4. Mower WJ, Hawkins JA, Nelson EW. Neutropenic enterocolitis in adults with acute leukemia. *Archives of Surgery* 1986; 121:571-574
5. Schamberg RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH 1986 The medical and surgical management of typhilitis in children with acute non-lymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* , 57, 603-609
6. Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, Necrotising colitis in patients with cancer. *American Journal of Medicine* 1979; 67: 646-656
7. Wade DS, Nava HR, Douglas HO. Neutropenic enterocolitis: clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992; 69: 17-23
8. Moir DH, Bale PM (1976) Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. *Pathology*, 8, 247-258.
9. Steinberg D, Gold J, Brodin A (1973) Necrotizing enterocolitis in leukemia. *Archives of Internal Medicine*, 131, 538-544
10. Sotiropoulos SV, Jackson MA, Woods GM, Hicks RA, Cullen J, Freeman AI (1989) Alpha-streptococcal septicemia in leukemic children treated with continuous or large dosage intermittent cytosine arabinoside. *Pediatric Infectious Disease Journal* , 8, 755-758
11. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH (1986) The medical and surgical management of typhilitis in children treated with acute non-lymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* , 57, 603-609

- 12.** Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Ulusal Enterik Patojenler Referans laboratuvarı
- 13.** Erdem B. Enterobacteriaceae. Ustaçelebi Ş editör , Temel ve klinik Mikrobiyoloji . Ankara Güneş Kitabevi 1999; 471-516
- 14.** Söyletir G, Topçu-Wilke A. Akut bakteriyel ishaller. Topçu-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M editör, Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 1996: 605-618
- 15.** Bilgehan H, Klinik Mikrobiyoloji: Özel Bakteriyoloji ve Bakteri enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir: Barış yayınları, 2000: 83-102
- 16.** Kontiainen S, Sivonen A, Renkonen OV, Increased yields of pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains by cold enrichment. Scandinavian Journal of Infectious Disease 1994; 26: 685-691
- 17.** Feeley JC. Isolation techniques for *Yersinia enterocolitica*. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica*. Florida, CRC press Inc, 1981:10-15
- 18.** Bissett ML. Microbiological aspect of *Yersinia pseudotuberculosis*. In: Bottone EJ,ed. *Yersinia enterocolitica* Florida, CRC press Inc, 1981: 32-40
- 19.** Warmser GP, Keusch GT. *Yersinia enterocolitica*: clinical observations. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica* Florida, CRC Pres Inc, 1981: 84-93
- 20.** Fredriksson-Ahomaa M, Korkeala H. Molecular epidemiology of *Yersinia enterocolitica* 4/O:3. In: Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. The Genus *Yersinia*. Entering the Functional genomic Era. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2003: 295-302
- 21.** Neubauer HKJ, Sprague LD. Epidemiology and diagnostic of *Yersinia*-infections. In : Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. The Genus *Yersinia*. Entering the functional Genomic Era. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2003: 431-438
- 22.** Shepel M, Bayd J, Luider J, Gibb AP. Interaction of *Yersinia enterocolitica* and *Y.pseudotuberculosis* with platelets. Journal of Medical Microbiology 2001; 50: 1030-1038
- 23.** Alzugaray R, Gonzalez Hevai MA, Landaras E, Mendoza MC. *Yersinia enterocolitica* O:3 Antimicrobial resistance patterns, virulence profiles and plasmids, New microbiol 1995; 18: 215-222

- 24.** Hariharan H, Giles JS, Heaney SB, Leclerc SM, Schurman RD. Isolation, serotypes and virulence-associated properties of *Yersinia enterocolitica* from the tonsils of slaughter hogs. *Can J Vet Res* 1995; 59: 161-166
- 25.** Hilbert F, Mayrhofer S, Smulders FJM. Rapid urease screening of *Yersinia* on CIN agar plates. *International Journal of Food Microbiology* 2003; 84: 111-115
- 26.** Feeley JC. Isolation techniques for *Yersinia enterocolitica*. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica*. Florida, CRC Pres Inc, 1981: 10-15
- 27.** Ural O. *Yersinia* türleri. Topçu-Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1602-1608
- 28.** Baker S, Dougan G . The Genome of *Salmonella enterica* Serovar Typhi. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: supplement 1: 29-30
- 29.** Janda JM, Abbott SL: The Enterobacteriaceae. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- 30.** Old DC, Threlfall EJ: *Salmonella* In: Collier L, Balows A, Susman M (eds). *Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections Ninth Ed Volume 2*. London: Oxford University Pres; 1998:968.
- 31.** Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Sreckenger PC, Winn Jr WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: JB lippincott Compony; 1992: 105
- 32.** Reeves MW, Evin GM; Heiba AA, Plikaytis BD, Farmer JJ III: Clonal nature of *Salmonella typhi* and its genetic relatedness to other salmonellae as shown by multilocus enzyme electrophoresis, and proposal of *Salmonella bongori*. *J clin microbiol* 1989; 27: 313
- 33.** Erdem B: Enterobacteriaceae. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (Editörler). *Temel ve klinik Mikrobiyoloji*, Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: 471.
- 34.** Mahon CR, Manuselis JrG: enterobacteriaceae In: Mahon CR, Manuselis JrG (eds). *Text book of Diagnostic Microbiology* Philadelphia: WB Saunders Company; 1995: 641.

35. Le Minor L, Rohde R: Guideliness for the preparation of Salmonella Antisera. WHO Collaborating Center for Reference and Research on Salmonella. Paris: Institut Pasteur; 1989.
36. Mandal BK: Salmonellosis (Non- Typhoidal Salmonella Infection). Infectious Disease Practice 1997; 21: 105.
37. Şahin İ: Gıdaların Salmonella'lar yönünden sanitasyonu. Prof. Dr. Ö Fethi Tezok İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji :Günleri II. Salmonella'lar ve İnfeksiyonları Simpozyumu. Bursa: 11-14 Aralık 1997
38. Forsyth JRL: Typhoid and paratyphoid. In: Collier L, Balows A, Susman M (eds). Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections Ninth Ed Volume 3. london: Oxford University Pres; 1998: 459.
39. Le Minor L: Salmonella lignieres In Krieg NR (ed) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Volume 1. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984; 427.
40. Bottone EJ. Yersinia enterocolitica: the charisma continues. Clinical Microbiology Reviews 1997; 10: 257-276.
41. Hallanvuori S, Skurnik M, asplund K, siitonen A. detection of a novel repeated sequence useful for epidemiological typing of pathogenic Yersinia enterocolitica. International Journal of Medical Microbiology 2002; 292: 215-225.
42. Töreci K. Yersinia enterocolitica'nın antijen yapısı, serotipleri ve diğer bakterilerle antijenik benzerlikleri. Tumbay E, ed. Yersinia Enterocolitica'sında . İzmir: Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını No:2, 1982: 23-44.
43. Schubert S, Bockemühl J, Brendler U, Heesemann J. First isolation of virulent Yersinia enterocolitica O8, biotype 1B in Germany. European Journal of Clinical Microbiology and infectious Diseases 2003; 22: 66-68.
44. Stojek NM. Seroepidemiologic study on the occurrence of antibodies against Yersinia enterocolitica and Yersinia pseudotuberculosis in urban and rural population of the Lublin region (eastern Poland). Annals of Agricultural and Environmental Medicine 1999; 57-61.
45. Pouplin S, Daragon A, Cambon-Michot C, Dujardin F, Biga N, Pons JL, Le Loet X. Septic arthritis of the hip caused by Yersinia enterocolitica: a case report. Joint bone Spine 2002; 69: 604-606.

46. Prats G, Mirelis B, Liovet T, Munoz C, Miro E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 1140-1145.
47. Maraki S, Georgiladakis A, Tselentis Y, Samonis G. A 5-year study of the bacterial pathogens associated with acute diarrhoea on the island of Crete, Greece, and their resistance to antibiotics. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18: 85-90.
48. Gündüz T, Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Özbakkaloğlu B. Manisa bölgesinde soyutlanan *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2002; 32: 216-219.
49. House D, Wain J, Ho VA. Serology of typhoid fever in an area of endemicity and its relevance to diagnosis. *J Clin Microb* 2001; 39: 1002-1007.
50. Sonnenwirth AC. Collection and culture of specimens and guides for bacterial identification. In: Sonnenwirth AC, et al, (eds) *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*, 8th ed. St Louis, Mosby, 1980: 1554-1625.
51. Altwegg M, Bockemühl J. *Escherichia* and *Shigella*. In: Balows A, Duerden BI(eds). *Topley and Wilsons Microbiology and Microbiol Infections; systematic Bacteriology*, 9th ed, London, Arnold, 1998: 936-967.
52. Bennish ML, salam MA, Hossain MA, Myaux J, Khan EH, Chakraborty C, Henry F, Ronsmans C. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: Increasing frequency strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nalidixic acid. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 14: 1055-1060.
53. Ahmed F, Clemens JD, Rao MR, ansaruzzaman M, Haque E. Epidemiology of shigellosis among children exposed to cases of *Shigella* dysentery: a multivariate assessment. *American Journal Tropical Medical Hygiene* 1997; 56: 258-264.
54. Dupont HL. *Shigella* species (Bacillary dysentery). In: Mandel GL, Bennet JE Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York, Churchill, Livingstone; 1995: 1055-1060.
55. Aysev AD, Uysal G, Kuyucu N, Doğru Ü. Çocuklarda *Shigella* infeksiyonları. *MN Pediatri* 1994; 1(3): 172-175.

- 56.** Kagalwalla AF, Khan SN, Kagalgall YA. Childhood shigellosis in Saudi Arabia. *Pediatric Infectious Diseases J* 1992; 11: 215-913.
- 57.** Pal T, Al-Sweih NA, Herpay M, Chugh TD. Identification of enteroinvasive *Escherichia coli* and *Shigella* strains in pediatric patients by an IpaC-specific enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35: 1757.
- 58.** Aleksic S, Katz A, Aleksic V, Bochemuhl J. Antibiotic resistance of *Shigella* strains isolated in the Federal Republic of Germany 1989-1990. *Internal Medical Microbiology Virology Parasitology Infectious Disease* 1993; 279:484-493.
- 59.** Gaudio PA, Sethabutr O, Echeverria P, Hoge CW. Utility of a polymerase chain reaction diagnostic system in a study of the epidemiology of shigellosis among dysentery patients, family contacts, and well controls living in a shigellosis endemic area. *Journal Infectious Diseases* 1997; 176:1013.
- 60.** Söyletir G, Topçu A Willke. Akut bakteriyel ishalleri. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon hastalıkları*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri 1996: 605.
- 61.** Kelly MT, Hickman-Brenner FW, Farmer III JJ. *Vibrio*. In: Balows A, Hausler Jr, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology. 1992: 384-395.
- 62.** Tison DL. *Vibrio*. In : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: ASM Press, 1999: 497-506.
- 63.** Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr WC, eds. Curved gram-negative bacilli and oxidase-positive fermenters: *Campylobacteraceae* and *Vibrionaceae*. In: *Color Atlas and Textbook of diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia Pa: Lippincott, 1997: 321-361.
- 64.** Sack DA, *Vibrios* In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1998: 1816-1819.
- 65.** Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM, eds. *Bailey Scott's Diagnostic Microbiology*. 9 th ed. St Louis: CV Mosby Co, 1994: 429-444.

- 66.** Megraud F, van Loon PL, Thijsen SFT. Curved and spiral bacilli. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Disease. 1st ed. London: Mosby, 2000: 8.19-8.20.
- 67.** Seas C, Gotuzzo E. *Vibrio cholerae*. In : Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2266-2272.
- 68.** Greenough III WB. *Vibrio cholerae* and cholera. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1934-1945.
- 69.** Greenough III WB. Cholera. In: Bennet JC, Plum F, eds. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1652-1654.
- 70.** Battone EJ, Janda JM. *Vibrio*. In: Howard BJ, Klaas II J, Weissfeld AS, Rubin SJ, Tilton RC, eds. Clinical and Pathogeniz Microbiology. 1st ed. St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1987: 359-365.
- 71.** Benenson AS. Cholera. In: Evans AS, Brachman PS, eds. Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control. 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1991: 207-221.
- 72.** Willke Topçu A. Kolera. In : Evans AS, Brachman PS, eds. Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control. 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1991: 207-221.
- 73.** Hamer DH, Gorbach SL. Infectious diarrhea and bacterial food poisoning. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF, eds. Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 1594-1599.
- 74.** Keusch GT, Deresiewicz RL. Cholera and other vibrioses. In : Fauci AS, Martin JB, Braunwald E, Kasper DL, Isselbacher KJ, Hauser SL, Wilson JD, Longo DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: Mc Graw Hill, 1998: 962-968.
- 75.** Lang DR, Guerrant RL, Summary of the 29th United States-Japan conference on cholera and related diarrheal diseases. Journal of Infectious Disease 1995; 171: 8-12.

76. Hamer DH, Cash RA. Secretory diarrheas: Cholera and Enterotoksigenic *Escherichia coli*. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Disease. 1st ed. London: Mosby, 2000: 6.22-6.23.
77. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Protozoa and protozoan infections. In: Clinical Parasitology. 9th ed. Philadelphia: Lea Febiger, 1984; 35.
78. Turner JA. Giardiasis and infections with *Dientamoeba fragilis*. Pediatric Clinical of North America 1985; 32:(4) 865.
79. Wenrich DH. Studies on *Dientamoeba fragilis* (Protozoa). IV. Further observations, with an outline of present day knowledge of this species. Journal of Parasitology 1944; 30:322.
80. Garcia LS. Laboratory methods for diagnosis of parasitic infections. In: Baron EJ, Finegold SM. Bailey Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. Missouri: C.V. Mosby Company, 1990; 776.
81. Garcia LS, Brucker DA. Intestinal protozoa: flagellates and ciliates. In : Diagnostic Medical Parasitology. 2nd ed. Washington D.C. American Society for Microbiology. 1993; 31.
82. Girginkardeşler N. *Dientamoeba fragilis*'in epidemiyolojisi, tanısı, kliniği ve sağaltımında seknidazolün etkinliği (doktora tezi) Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Manisa.1998.
83. Katelaris P, Seow F, Ngu M. The Effect of *Giardia lamblia* trophozoites on Lipolysis in vitro. Parasitology 1991; 103: 35.
84. Oberhuber G, Stolte M. Giardiosis: analysis of histological changes in biopsy specimens of 80 patients. Journal of Clinical Pthology, 1990; 43: 641.
85. Al-Tukhi MH, Al-Ahdal MN, Das SR, Sadiqi S, Siddiqui Y, Ackers J, Peters W. Pathogenicity and antigenic components of excysted *Giardia lamblia* isolated from patients in Riyadh, Saudi Arabia. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
86. Sermet İ Giyardi yaz'da patogene z. Yaşarol Ş. Giardi yaz. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını:6, 1987; 35.
87. Çetin ET, Töreci K. Protozoonlar, Tıbbi Parazitoloji. 3. Baskı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1979; 25.

- 88.** İnceboz T. Monoklonal antikor ile dışkıda antijen arama yönteminin ameobiosis tanısındaki değerinin araştırılması. Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 1999.
- 89.** Markell EK, Voge MMA, John DT. Medical Parasitology 7th Edition, WB Saunders Company, 1992; 22.
- 90.** Ravdin Jonathan I. Pathogenesis of disease caused by entamoeba histolytica: studies of adherence, secreted toxins, and contact-dependent cytolysis. Reviews of Infectious Diseases 1986; 8(2): 247.
- 91.** Garcia LS, Brucker DA. Intestinal protozoa amebea, collection, preservation and shipment of fecal specimens; Macroscopic and microscopic examination of fecal specimens, Diagnostic Medical Parasitology. Washington DC: American Society for Microbiology, second Edition, 1993; 6-48, 487-540.
- 92.** Brucker DA. Amebiasis. Clinical Microbiology Reviews 1992; 356.
- 94.** Ravdin JI, Petri WA. Entamoeba histolytica (Amebiasis). In:Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. baskı. New York: Churchill Livingston, 1995; 2395.
- 95.** Kuman HA, Altıntaş N. Protozoon Hastalıkları. Bornova. İzmir: 1996; 1.
- 96.** Clark CG, Diamond LS. Pathogenicity, virulence and Entamoeba histolytica. Parasitology Today, 1994; 10(2):46.
- 97.** Aley SB, Scott WA, Cohn ZA. Plasma membrane of Entamoeba histolytica. The rockefeller University Pres. 1980; 152: 391.
- 98.** Goldmeier D, Price AB, Billington O, Borriello P, Shaw A. Is Entamoeba histolytica In homosexual men a pathogen? Lancet 1986; 22: 641.
- 99.** Jones EA, Mindel A, Sergeant P. Entamoeba histolytica as a commensal intestinal parasite in homosexual men. New England Journal of Medicine 1986; 315: 353.
- 100.** Unat EK, Yücel A, Atış K. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1991: 513.
- 101.** Reed S. Amebiasis: An update. Clinical Infectious Diseases 1992; 14: 385.

- 102.** Walsh JA. Problem in recognition and diagnosis of amebiasis: Estimation of The global magnitude of morbidity and mortality. *Reviews of Infectious Diseases* 1986; 8 (2): 228.
- 103.** Smith JW, Bartlett MS. Diagnostic parasitology introduction and methods In: Balows A. *Manual of Clinical Microbiology*, Washington DC: American Society for Microbiology, 701.
- 104.** Walderch B, Weber A, Knoboch J. Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from German travelers and residents of endemic areas. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1997; 57 (1): 70.
- 105.** Flores BM, Reed SL, Ravdin JI, Torian BE. Serologic reactivity to purified recombinant and native 29 kilodalton peripheral membrane protein of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; 6: 1403.
- 106.** Ravdin Jonathan I, Kelsall Brian L. Role of mucosal secretory immunity in the development of an amebiasis vaccine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994: 36.
- 107.** Stanley SL, Blanchard JL, Johnson N. Immunogenicity of the recombinant serine rich *Entamoeba histolytica* protein amebiasis vaccine in the African green monkey. *Vaccine*, 1995; 13(10): 947.
- 108.** Clark DP. New Insights into human cryptosporidiosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12 (4): 554.
- 109.** Ok UZ, Üner A, Korkmaz M. Blastocystosis. Özcel MA. İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları. *Türkiye Parazitoloji Derneği yayını* No. 12, 1995: 43.
- 110.** Mac Kenzie WR, Shell WL, Blair KA. Massive outbreak of waterborn cryptosporidium Infection in Milwaukee, Wisconsin: Recurrence of illness and risk of secondary transmission. *Clinical Infectious Disease* 1995; 21: 57.
- 111.** Flanigan TP, Weverling GJ, van Gool T. Prospective trial of paramomycine for cryptosporidiosis in AIDS. *American Journal of Medicine* 1996; 100: 370.
- 112.** Markell EK, Voge MMA, John DT. *Medical Parasitology*. 7th Edition, WB Saunders Company, 1992: 22.

- 113.** Kuman HA, Altıntaş N. Protozoon Hastalıkları. Bornova, İzmir, 1996: 148.
- 114.** Horwitz MS: Adenoviruses In Fields BN. Knipe DM, Howley PM. Fields Virology 3rd ED. Lippincott-Raven, Philadelphia: 1996, 2149.
- 115.** Ruuskanen O, Neurman O, Akusjarvi G, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology 1st Edition Churchill Livingstone. New york: 1997, 525.
- 116.** Hierholzer JC. Adenoviruses In Murray PR, Baron EJ. Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology 6th edition ASM Pres Washington DC, 1995, 947.
- 117.** Gurwith MJ, Horwith GS, Impellizzeri CA. Current use and future directions of adenovirus vaccine. Respiratuar Infections 1989, 4: 229.
- 118.** Desselberger U. Reoviruses. In: Collier L, Balows A, Susman M. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th Edition, volume 1, London: arnold; 1998: 537.
- 119.** Offit PA, Clark HF. Rotavirus, In Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5th Edition, Philadelphi: Churchill Livingstone; 2000: 1696.
- 120.** Kilgore PE and Dienstag JL. Gastrointestinal Syndromes. In: Richman, DD, Whitley RJ and Hayden FG, Clinical Virology, First Edition, New York: Churchill Livingstone; 1997: 55.
- 121.** Iqbal N and Shaw RD. Rotaviruses. In: richman, DD, Whitley RJ and Hayden FG, Clinical Virology, First Edition, New York: Churchill Livingstone; 1997: 765.
- 122.** Herrmann JE. Rotaviruses and other reoviridae. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases, 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders Company; 1998: 2193.
- 123.** Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial ceells of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. Lancet 1973: 1281.
- 124.** Unat EK. Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi, 2. baskı, 2. cilt, İstanbul: Dergah Yayınları; 1987: 1101.
- 125.** Begue RE, Gastanaudy AS. Acute gastroenteritis viruses, In: Armstrong D, Cohen J: Infectious Diseases, Volume 2, London: Mosby; 1999:8.1.1.

- 126.** Rose J, Greenberg H. Rotaviruses. In Yu VL, Merigan TC, Barriere SL. Antimicrobial Therapy and Vaccines. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999; 1328.
- 127.** Flores J, Taniguchi K, Gren K, Perez- Schael I, Garcia D, Sears J, Urasawa S, Kapikian AZ. Relative frequencies of rotavirus serotypes 1,2,3 and 4 in Venezuelan infants with gastroenteritis. Journal of clinical Microbiology 1991; 29: 2213.
- 128.** Noel JS, Beard GM, Cubitt WD. An epidemiological, survey of human rotavirus serotypes and electropherotypes in young children admitted to two hospitals in North east London. Journal of clinical Microbiology 1991; 29: 2213.
- 129.** Desselberger U. Rotavirus infections: guidelines for treatment and prevention . Drugs 1999; 58: 447.
- 130.** Eisenstein BI, Zaleznik DF. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Infectious Diseases, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 2294.

EK-1

HASTA TAKİP FORMU

Hastanın Adı-Soyadı

Yaş/Cinsiyet

Hastalık tanısı ve tanı yılı

Nötropenide kalış süresi

Abdominal semptomlar

- a) Karın ağrısı (hangi kadran? Subjektif olarak 1-4 arası değerlendirilmesi?)
- b) İshal (>3/ gün, şekilsiz, laksatif kullanımı olmadan)

Batın USG yapıldı ise sonucu

- a) Barsak duvar kalınlığı > 4 mm artış?
- b) Kolesistit?

Abdominal Atak kriterlerinden hangileri var:

- a) Karın ağrısı,
- b) İshal,
- c) Ateş.

Dışkı incelemesi:

a) Direkt boyasız inceleme:

1. Lökosit
2. Eritrosit
3. Giardia lamblia kist ve trofozoidi
4. Entamoeba histolytica kist ve trofozoidi

b) Direkt boyalı (EZN) inceleme: Cryptosporidium ookistlerinin görülmesi

c) Dışkıda toksin tayini: Clostridium difficile toksin A'nın tespiti

d) Dışkı kültürü:

1. Salmonella türü?
2. Shigella türü?
3. Vibrio türü?
4. E. coli O 157:H7?
5. Campylobacter türü?
6. Yersinia türü?

e) Dışkıda antijen varlığı (ELISA):

1. Adenovirus?
2. Rotavirus?
3. Giardia lamblia?
4. Entamoeba histolytica?

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Günümüzde yaşam süresinin uzamasına paralel olarak kanser vakalarında artış bilinmektedir. Gelişen tıpla birlikte kanser hastalarına uygulanan kemoterapi tedavide başarı sağlarken aynı zamanda yol açtığı immünosupresyon (bağışıklığın baskılanması) nedeniyle pek çok komplikasyona da neden olmaktadır. Bu komplikasyonlardan biri olan infeksiyon/sepsisin nedenleri hastaların tamamına yakınında aydınlatılamamaktadır. Bu hastalarda ateş, karın ağrısı, ishal semptomları sık görülmekte ve yapılan rutin araştırmalarda nedeni bulunamamaktadır. Bu çalışma ile semptomatik nötropenik hastalarda abdominal infeksiyon etkenlerinden Clostridium difficile, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, rotavirus, adenovirus, Escherichia coli O 157: H7, Campylobacter, Yersinia, Cryptosporidium, Vibrio, Salmonella ve Shigella türlerinin dışkıdan çeşitli mikrobiyolojik yöntemler ile izole edilmesinin, hastalık etyopatogenezini aydınlatmada, dolayısıyla ilerde hastaların tedavisinin planlanmasında önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

“Nötropenik hastalarda gelişen ishallerin enfeksiyöz nedenleri” başlıklı çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı’nda akut miyelositer lösemi, akut lenfoblastik lösemi, kronik miyelositer lösemi blastik kriz, aplastik anemi nedeniyle ve Tibbi Onkoloji Bilim Dalı’nda solid organ malignensi tanısıyla tanısıyla kemoterapi uygulanan ve beklenen nötropeni süresi 5 günden uzun olan 18 yaşını doldurmuş, erişkin hastalar dahil edilecektir. Bu kriterlere uyan hastalar, kemoterapi aldıkları günden nötropeniden çıkmalarından 5 gün sonrasına kadar abdominal semptomlar (karın ağrısı ve ishal) ve ateş yönünden takip edilecektir.

Çalışmaya katılacak gönüllü kişilerden kliniklerinde yattıkları ve nötropenik iken gelişen ishal ataklarında dışkı (büyük abdest) örneği alınacaktır. Gönüllüden bu

Çalışma için kan, doku rneği alınmayacak, herhangi bir invazif (delici) işlem yapılmayacaktır. Bu işlem bir kez yapılacak olup, gönüllü için hiçbir risk taşımamaktadır. Çalışmada 100 dışkı rneği incelemesi planlanmaktadır. Bu konu ile ilgili yurtdışı çalışmaları yapılmıştır. Kemoterapiye bağlı nötropeniye giren hastalarda abdominal enfeksiyon insidansı ve nedenlerinin araştırıldığı prospektif çalışmada şu sonuçlar bulunmuş: Abdominal enfeksiyon insidansı % 17.7 (59-29), 4 hastada (%6.5) nötropenik enterokolit gelişmiş, 3 hastada Clostridium difficile, 1 hastada Campylobacter jejuni'ye bağlı enterokolit (BDK<4mm) gelişmiş. Ayrıca Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, viruslar, Aeromonas, Vibrio türleri, enterohemorajik E.coli ve Cryptosporidium enfeksiyöz ishal nedenleri olarak araştırılmış ancak düşük insidansta tespit edilmişlerdir.

Araştırmada gönüllü üzerinde denenecek ilaç bulunmamaktadır. Kısaca, gönüllü hastanın tıbbi tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmayacak olup, rutinde yapılmayan tetkikler için gönüllüden hiçbir ücret alınmayacaktır.

ONAM FORMU

“Nötropenik hastalarda gelişen ishallerin enfeksiyöz nedenleri” başlıklı çalışma bana sözlü olarak açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım.

Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Ad-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Doktor Ad-Soyadı:

Tanıklık eden kişinin ad-soyadı:

