

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ERİŞKİN AKUT GASTROENTERİT OLGULARINDA ETİYOLOJİK AJANLARIN BELİRLENMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof.Dr. İsmail H.DÜNDAR

UZMANLIK TEZİ

Dr.A.Seza İNAL

90366

ADANA-2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım ve Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. İsmail H. DÜNDAR olmak üzere, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın öğretim üyelerine, Ç.Ü.T.F. Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü sorumlusu Doç.Dr.Akgün YAMAN'a, Uz.Dr.Filiz KİBAR'a ve Merkez Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TF.98.U.31 sayılı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Teşekkür	I
Tablo Listesi	IV
Özet	V
Abstract	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Patogenez	2
2.2.1. İshal Mekanizmaları	2
2.2.2. Enfeksiyöz gastroenteritlerin patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar	4
2.3. Etiyolojik Ajanlar	5
2.3.1. Virüsler	5
2.3.1.1. Rotavirüsler	5
2.3.1.2. Enterik Adenovirüsler	7
2.3.1.3. Calicivirüsler	8
2.3.1.4. Astrovirüsler	9
2.3.1.4. Enterovirüsler	9
2.3.1.6. Viral gastroenteritlerde tedavi ve korunma	9
2.3.2. Bakteriler	9
2.3.2.1. <i>Shigella</i> türleri	9
2.3.2.2. <i>Salmonella</i> türleri	12
2.3.2.3. <i>Escherichia coli</i>	19
2.3.2.4. <i>Campylobacter</i> türleri	24
2.3.2.5. <i>Yersinia enterocolitica</i>	27
2.3.2.6. <i>Vibrio cholerae</i> ve diğer vibriyo türleri	29

2.3.3. Protozoonlar	32
2.3.3.1. <i>Entamoeba histolytica</i>	32
2.3.3.2. <i>Giardia lamblia</i>	35
2.3.3.3. <i>Cryptosporidium parvum</i>	38
2.3.3.4. <i>Blastocystis hominis</i>	38
2.3.4. Antibiyotiğe Bağlı İshal	39
2.3.4.1. <i>Clostridium difficile</i>	39
2.3.4.2. <i>Candida</i> türleri	42
2.3.4.3. Antibiyotiğe bağlı ishalde etken olan diğer mikroorganizmalar	42
2.3.5. Bakteriyel Besin Zehirlenmeleri	42
2.3.5.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	42
2.3.5.2. <i>Bacillus cereus</i>	43
2.3.5.3. <i>Clostridium perfringens</i>	43
2.3.5.4. <i>Listeria monocytogenes</i>	43
2.3.5.5. Tanı	43
2.3.5.6 Tedavi	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Dışkının direkt mikroskopisi	44
3.2. Dışkının boyanarak incelenmesi	44
3.3. Kültür	44
3.3.1.Ekimler	44
3.3.2 Üremelerin değerlendirilmesi	45
3.3.3. İdentifikasyon	45
3.3.4. Kültür ve identifikasyonda kullanılan malzemeler	46
3.4. Dışkıda Rotavirüs varlığının belirlenmesi	47
3.5. <i>C.difficile</i> Toksin A'nın belirlenmesi	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	72

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo I Enfeksiyöz ishallerde etkenler ve fizyopatolojik mekanizmalar.	4
Tablo II Dehidratasyonu klinik olarak belirlemek için kullanılan kriterler.	32
Tablo III Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları.	50
Tablo IV İshalli hastalarda etkenlerin belirlenme oranları.	50
Tablo V Tanıların cinsiyete göre dağılımı.	51
Tablo VI Etken mikroorganizma gruplarının ishalli hastalıklardaki payları.	51
Tablo VII Hastalardan izole edilen patojenlerin sayı ve oranları.	52
Tablo VIII Dışkı kültürleri değerlendirme sonuçları.	52
Tablo IX Hastalardan izole edilen patojen bakterilerin türlerine göre dağılımı.	53
Tablo X Antibiyotiklerin izole edilen suşlara karşı aktiviteleri.	53
Tablo XI Dışkı kültürlerinden izole edilen <i>Candida</i> türleri.	54

ÖZET

Akut gastroenteritler bütün dünyada her yaştan insanda görülebilen ve kişilerin günlük yaşamını en çok etkileyen hastalık grubudur. İshali hastalıklar, dünyadaki bütün ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıkların arkasından ikinci sırada yer alırlar. Olası gastroenterit etkenlerinin bilinmesi, tanıya yönelik araştırmalarda kolaylık, doğru tanı ve etkin tedavi fırsatı sağlayacak, ayrıca antimikrobiyal tedavi gereken durumlarda antibiyotik seçimi için yol gösterecektir. Akut gastroenteritlerde etiyolojik ajanların belirlenmesi amacıyla, ishal şikayetiyle başvuran 110 hastanın dışkı örneklerinde bakteriyolojik, parazitolojik ve virolojik incelemeler yapılmıştır. Son 10 gün içinde antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastaların dışkılarında *Clostridium difficile* Toksin A araştırılmıştır. Hastaların %44,5'unda akut gastroenterit etkeni olarak en az bir patojen belirlenmiş, %55,5'inde ise etken belirlenememiştir. Hastaların 11'inde amebiyazis (%10,0), 11'inde şigellozis (%10,0), 11'inde rotavirüs enfeksiyonu (%10,0), 5'inde giyardiya (%4,5), 3'ünde salmonellozis (%2,7) saptanmıştır. 6 farklı hastanın her birinde Enteropatojenik *Escherichia coli*'ye (%0,9), *Clostridium difficile*'ye (%0,9) ve *Blastocystis hominis*'e bağlı ishal (%0,9), şigellozis+amebiyazis (%0,9), amebiyazis+giyardiya (%0,9), *Candida*+Rotavirüs enfeksiyonu (%0,9) belirlenmiştir. Olguların % 2,7'sinde (n:3) mikst enfeksiyon bulunmuştur. Etkenlerin sıklığı ve patojenler içindeki oranı her mikroorganizma için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, en sık saptanan patojen *Entamoeba histolytica*'dır (n:13, %26). Bunu *Shigella* türleri (n:12, %24) ve rotavirüsler (n:11, %22) izlemektedir. *Salmonella* türlerinde direnç saptanmamış olmakla birlikte, *Shigella* izolatlarının %83,3'ünde (n:10) en az bir antibiyotiğe direnç saptanmıştır. Bu dirençli izolatların tamamında (n:10,%83,3) trimetoprim-sulfametoksazol direnci, daha az oranda ampisilin direnci (n:5, %33,4) dikkat çekmektedir. Bölgemizdeki ishallerin etiyolojisinde, protozoonlar ve bakteriyel etkenlerle birlikte rotavirüsler de önemli yer tutmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Gastroenterit, ishal, etiyoloji.

ABSTRACT

ETIOLOGIC AGENTS OF ACUTE GASTROENTERITIS IN ADULTS

Acute gastroenteritis is the most affecting diseases of life in all ages. Diarrheal diseases are the second cause of death next to cardiovascular diseases worldwide. Designating of the probable agents of gastroenteritis provide knowledge to diagnose easily, treat effectively, and choose antimicrobial agent appropriately. In order to determine etiologic agents of acute gastroenteritis, stools of 110 patients with diarrhea examined. Stools of the patients who had taken antibiotics within 10 days, were investigated for *Clostridium difficile* toxin A. At least one pathogen were identified in 44.5% of the patients. The diagnosis of patients were amebiasis in 11 (10.0%), shigellosis in 11 (10.0%), and rotaviral infection in 11 (10.0%), giardiasis in 5 (4.5%), salmonellosis in 3 (2.7%). Each of remaining six patients had diarrhea caused by Enteropathogenic *Escherichia coli* (0.9%), *Clostridium difficile* (0.9%), *Blastocystis hominis* (0.9%), *Shigella*+*Entamoeba histolytica* (0.9%), *Entamoeba histolytica*+*Giardia lamblia* (0.9%), *Candida*+rotavirus (0.9%). 2,7% of cases had mixed infection. *Entamoeba histolytica* (n:13), *Shigella* spp. (n:12), and rotaviruses (n:11) were isolated most frequently (26%, 24%, 22% among all pathogens identified, respectively). Although none of the *Salmonella* isolates were resistant, 83.3% resistance to at least one antibiotic of *Shigella* isolates (n:10) were striking. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole and ampicillin were 83.3% and 33.4%, respectively. Of diarrheal diseases in this region, rotaviruses are also important pathogens as much as protoza and bacteria for adults.

Keywords: Gastroenteritis, diarrhea, etiology.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut gastroenteritler her yaştan insanda görülebilen ve kişilerin günlük yaşamını en çok etkileyen hastalık grubudur. İshalli hastalıklar, dünyadaki bütün ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıkların arkasından ikinci sırada yer alırlar. Çocuk ölümlerinde ise başta gelen neden ishaldir. Gastroenteritler mortalite dışında, morbiditeye ve özellikle erişkinlerde işgücü kaybına da yol açarlar (47).

Gastroenterit etkenleri değişik bölgelerde farklılıklar göstermektedir. Nüfus yoğunluğu fazla ve gelişmekte olan bölgelerde klasik olarak tanımlanabilecek etkenler yaygın iken, teknolojik gelişmeler bazı mikroorganizmaların patojen olarak önem kazanmasında rol alabilmektedir. Öte yandan yeni tanımlanan pek çok mikroorganizmanın da hem sağlıklı popülasyonda hem de immün yetmezliği olan hastalarda ishal etkeni olduğu görülmektedir.

Enfeksiyöz ishal etkenlerinin virulans faktörleri, hastalığın fizyopatolojisi ve tedavide kayda değer gelişmeler sağlanmıştır. Ancak, patojen mikroorganizmaların gün geçtikçe daha çok sayıda antimikrobiyal ajana dirençli hale gelmesi enterik enfeksiyonların tedavisinde sorun yaratmaktadır. Akut gastroenteritlerin tedavisinde ampirik olarak antibiyotik kullanımı yaygın bir tutumdur. İshalli hastalıkların büyük bir bölümü kendi kendini sınırlayabilen enfeksiyonlardır. Dolayısıyla uygun olmayan ve kimi zaman gereksiz antibiyotik kullanımı tedavi maliyetinde artışa, mikroorganizmalarda antibiyotik direncine ve hastalarda yan etkilere yol açabilmektedir.

Bu açıdan, bölgede olası gastroenterit etkenlerinin bilinmesi, tanıya yönelik araştırmalarda kolaylık, doğru tanı ve etkin tedavi fırsatı sağlayacak, ayrıca antimikrobiyal tedavi gereken durumlarda antibiyotik seçimi için yol gösterecektir.

Bu çalışmada, bölgemizde ortaya çıkan ishallerin etiyolojik ajanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

İshalin tanımı güçtür; genellikle barsak alışkanlığındaki değişikliği ifade eder. Günlük normal dışkı ağırlığı kişilere ve toplumlara göre farklılıklar gösterir. Erişkinlerde günlük dışkı ağırlığı 200g'ın altındadır ve bunun da %80'i sudur. Normal dışkılama sayısı ise günde üç kezden haftada üç keze kadar değişmektedir. İshal günlük dışkı miktarının 200g'dan, dışkılama sayısının üçten ve su içeriğinin % 80'den fazla olması şeklinde tanımlanır (30,87).

Süresi iki haftayı aşmayan ishaller akut ishal olarak değerlendirilir ve bunların çoğunluğu bu süreden önce iyileşir. Akut ishallerin büyük bir bölümünün nedeni enfeksiyözdür. Bu nedenle akut ishaller akut enfeksiyöz ishallerle eş anlamlı tutulabilir. Kronik ishaller ise çoğunlukla enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkar (30,42,87).

İshal ile ilişkili bazı klinik durumların tanımları şu şekilde yapılabilir (30,87):

Gastroenterit: Mide ve barsağın birlikte etkilendiği ve bu nedenle bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısının birlikte olduğu klinik tablodur.

Enterokolit: İnce ve kalın barsak mukozasını aynı anda tutan, genellikle bulantı ve kusmanın eşlik etmediği, ateş, karın ağrısı ve ishalin baskın olduğu klinik tablodur.

Dizanteri sendromu: Kramp biçiminde karın ağrısı, kanlı ve mukuslu ishal, tenezm, sık ve az dışkılama ile seyreden klinik tablodur. Enfeksiyona bağlı olarak veya enfeksiyon dışı bir nedenle ortaya çıkabilir.

Tenezm: Sık, ağırlı dışkılama ve dışkılamaya rağmen rahatlayamama hissidir.

2.2. PATOGENEZ

2.2.1. İshal mekanizmaları

İshal 5 farklı mekanizma ile oluşabilir (30).

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

a) Ozmotik ishaller: Barsak lümeninde emilmemiş maddelerin varlığı sonucu oluşan hipertonic ortam özellikle duodenum ve jejunumdan su çekilmesine neden olur. Kolonun normal ve kompensatuvar emme kapasitesi lümenindeki artmış suyu emmek için yetersiz kalınca ishal ortaya çıkar. Disakkaridaz eksiklikleri, pankreasın ekzokrin fonksiyonlarında yetersizlik,

malabsorbsiyon sendromları, barsak lümeninde aşırı bakteri çoğalması, kısa barsak sendromu, barsaklarda çözünmeyen maddeler içeren yiyecek ve laksatif alınması bu şekilde ishal oluşturur. Enfeksiyöz ajanlar arasında *Giardia*, *Cryptosporidium* gibi protozoonlar, barsak epitel hücrelerinin fırçası kenarını harap ederek malabsorbsiyon tablosuna ve sonuçta ozmotik ishale neden olabilirler (30,42).

b) Sekretuar ishaller: Hücre içinde sinyal iletiminde rol oynayan cAMP, cGMP, Ca^{++} ve diasilgliserol artışı sonucu villüslerden Na^+ , Cl^- ve beraberinde su Emilimi inhibe olur. Aynı zamanda kriptalardan Cl^- ve HCO_3^- sekresyonu artar. Lümeninde fazla miktarda anyon varlığı pasif olarak lümenine Na^+ , K^+ ve ozmozla su geçişine yol açar. Bunun sonucunda dışkının su içeriği ile birlikte miktarı çok artar. Sekretuar ishal nedenleri arasında *V.cholerae*, *E.coli*, *S.aureus*, *C.perfringens*, *B.cereus* gibi bakterilerin toksinleri sayılabilir. Bakteriyel etkenler dışında VIPoma (vazoaktif intestinal peptid salgılayan tümör), gastrinoma, karsinoid tümörler, konjenital kloridorea, ileit (Crohn ve tüberküloz) veya ileum rezeksiyonunda olduğu gibi safra asitlerine bağlı ishaller, fosfodiesteraz inhibitörleri, senna alkaloidleri, fenolftalein ve risinoleik asit kullanımı sonucu bu mekanizma ile ishal gelişir (30,42,91).

c) İnflamatuvar ishaller: İnflamasyon sonucu barsak mukoza hasarı ve mukozal hücre kaybı nedeniyle ortaya çıkar. İnflamasyonun başlamasıyla lökosit, mast hücreleri ve fagositler tarafından salınan lökotrien, histamin, prostaglandin ve sitokinler, ya doğrudan barsak epitel hücrelerini stimüle ederek ya da barsaklarda parasempatik stimülasyonla sekresyonu artırır. Fagositlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan proteazlar, serbest oksijen radikalleri, sitokinler, kompleman sistemi ve sitotoksik T lenfositler epitel hücrelerine zarar verir, erozyonların ve ülserlerin oluşmasına yol açar. Villüslerdeki atrofik değişiklikleri kompanse edebilmek için kriptalarda hiperplazi gelişir. Tam olgunlaşmamış hücreler villüs hücrelerinin yerini aldığı için emilim bozukluğu ortaya çıkar. Malabsorbsiyon sonucu ozmotik ishal ve sekretuar ishale birlikte protein kaybı ve eksudasyonun da katkıda bulunduğu bir tablo ortaya çıkar. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit inflamatuvar ishal yapan hastalıkların başında gelir. Radyasyon enterokolitinde endarterit, iskemi ve fibroz meydana gelir. Eozinofilik gastroenterit, protein kaybettiren enteropati, AIDS, Behçet hastalığı, graft versus host hastalığında da inflamatuvar tipte ishal görülür (30,42).

d) Barsak motilitesindeki bozukluklara bağlı ishaller: Barsak motilitesinin artması besin maddelerinin barsak lümeninde kalış süresini, dolayısıyla emilim süresini kısalttığı için malabsorbsiyon ve ishale neden olur. Bu mekanizmanın etkili olduğu durumlar vagotomi, kolesistektomi, gastrektomi, hipertiroidi ve diyabetik nöropatilerdir. İrritabl barsak

sendromunun psikosomatik olduğu kabul edilmektedir. Hastalar zaman zaman konstipasyon ile yer değiştiren, tenezm ve mukus sekresyonu ile birlikte ishal olarak tarif edilen sık ve az miktarda dışkılamadan yakınırılar. Premenapozal dönemdeki kadınlarda menstrüasyon başlangıcında olan veya menstrüasyon süresince gözlenen durumda barsağın boşalma süresi değişmediği halde muhtemelen prostaglandin artışına bağlı olarak yumuşak ve kolay dışkılama ortaya çıkar (30,42).

e) Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller: Barsak rezeksiyonları, fistüller, emilim yüzeyinin azalmasına ve barsaktan geçiş süresinin kısalmasına bağlı olarak malabsorpsiyon ve ishale yol açarlar (30).

2.2.2. Enfeksiyöz gastroenteritlerin patogenezinde rol oynayan mekanizmalar

Enfeksiyöz gastroenteritlerin patogenezinde rol oynayan mekanizmalar Tablo I'de özetlenmiştir (42).

Tablo I. Enfeksiyöz ishallerde etkenler ve fizyopatolojik mekanizmalar.

Fizyopatolojik mekanizma	Mikroorganizma
Toksin üretimi	
Önceden üretilmiş toksin	<i>Bacillus cereus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Enterotoksin	<i>Aeromonas</i> spp Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i> <i>Vibrio cholerae</i>
Sitotoksin	<i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> O157:H7
Barsak hücrelerine yapışanlar	<i>Cryptosporidium</i> Enteroadherent ve enteropatojenik <i>E.coli</i> <i>Giardia</i> Helmintler
Mukozal invazyon	
Minimal	Norwalk virüsü Rotavirüs Diğer virüsler (adenovirüs, astrovirüs, calicivirüs, coronavirüs, CMV, HSV)
Değişken	<i>Aeromonas</i> spp <i>Campylobacter</i> spp <i>Salmonella</i> spp <i>Vibrio parahaemolyticus</i>
Şiddetli	<i>Entamoeba histolytica</i> Enteroinvaziv <i>E.coli</i> <i>Shigella</i> spp
Sistemik enfeksiyon	Lejyonelloz, listeryoz, kızamık, psittakoz, viral hepatit, toksik şok sendromu

2.3. ETİYOLOJİK AJANLAR

İshal etkeni olabilen mikroorganizmalar virüsler, bakteriler, protozoonlardan oluşan geniş bir yelpaze oluştururlar.

2.3.1. Virüsler

Viral gastroenteritler dünyanın her yerinde, bütün yaş gruplarını etkileyen ve en sık karşılaşılan hastalıklardandır. Bir çok virüs gastroenteritle ilişkili bulunmuştur. İshalde rolü olduğu kesin olarak belirlenmiş ajanlar rotavirüs, calicivirüs, astrovirüs ve enterik adenovirüslerdir (13,19,53).

2.3.1.1. Rotavirüsler

Bütün dünyada enfeksiyöz hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Reoviridae ailesinin üyeleri olup zarfsız ikosahedral yapıdadır. İki tabakalı kapsit içinde çift iplikli RNA yerleşmiştir. Dış kapsit üzerinde bulunan yüzey proteinleri VP4 ve VP7 koruyucu hümmoral immünitenin ana hedefleridir ve grup A rotavirüsler bu proteinlere göre serotiplere ayrılırlar. VP7 taşıyan serotipler glukoproteine atıfla G, VP4 taşıyan serotipler de proteaz sensitif proteine atıfla P tipleri olarak adlandırılırlar. VP4'e karşı oluşan antikorlarda çapraz reaktivite görüldüğünden P tipleri aynı zamanda gen dizilimlerine göre de genotiplerine ayrılırlar. Halen 14 G serotipi, 9 P serotipi ve 19 P genotipi vardır. İnsanda en çok serotip G 1, 2, 3, 4'ün hastalık yaptığı, ancak serotip 6, 8, 10, 12'nin de etken olduğu bulunmuştur. İnsanda hastalık etkeni olan P serotipleri de 1A, 1B, 2, 3A, 4, 5 ve 8'dir. Ancak iç kapsitte bulunan başlıca proteinler VP6 ve VP2 antijenlerine karşı oluşan antikorlar da subgrup ayırımını sağlarlar. Diğer segmentli RNA virüsleri gibi enfeksiyon sırasında yeni gen çeşitlemeleri ortaya çıkar. Ancak bu influenza virüsünde olduğu gibi yeni serotip oluşmasına yol açmaz (13,19).

Epidemiyoloji: Grup A rotavirüsler küçük çocuklarda dehidratasyona yol açan etkenlerin başında yer alır. Hastalık hayatın 3-15. aylarında pik yapar, fakat 2. yaş içinde de önemli morbidite nedenidir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 5 yaş altında olup ishal nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %34'ü rotavirüs enfeksiyonuna bağlanmıştır. Grup B rotavirüslerin de erişkinlerde salgınlar yaptığı bildirilmiştir. Grup A rotavirüsler erişkin patojenleri arasında sık rastlanmadıkları halde bazı koşullar altında hastalık oluşturabilirler. Seroepidemiyolojik araştırmalarda grup C rotavirüs antikorlarının toplumda oldukça yüksek oranlarda bulunduğu saptanmıştır. Erişkinlerde ishal en sık enfekte bir bebekle yakın temas sonrasında görülür. Bunun yanında seyahat edenlerde, izole topluluklarda ve ileri yaş grubunda

su kaynaklı epidemilerin varlığı da gösterilmiştir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada 19 yaş üzerindeki ishallerde rotavirüs insidansı %10,5 bulunmuştur (59,61,107,126).

Rotavirüs enfeksiyonu fekal-oral yolla yayılır. Solunum sekresyonlarında varlığı gösterilemediği ve spesifik solunum semptomları bulunmadığı halde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde solunum yoluyla yayılabileceği düşünülmektedir. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi ülkelerde soğuk kış aylarında, tropikal bölgelerde ise bütün yıl boyunca gözlenir. Bugüne kadar en az yedi farklı rotavirüs serotipi tanımlanmış olup olguların çoğunda sadece dördü etken olarak saptanmaktadır (Serotip 1,2,3 ve 4). Çalışmalar toplumda çeşitli serotiplerin aynı anda bulunduğunu, ama her dönemde belirli serotiplerin baskın olduğunu göstermiştir. Baskın serotip muhtemelen bağışıklığa bağlı seleksiyon sonucu değişkenlik gösterir (19,69).

Patogenez: Genellikle rotavirüs enfeksiyonu ince barsak villüslerinin ucunda bulunan olgun mukoza hücrelerinde sınırlıdır. 1-2 gün içinde ince barsağın proksimal kısmından ileuma yayılır, mukozal hücreleri hızla harap eder, villüslerde kısalma, kriptlerde hiperplazi ve lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu şeklinde mikroskopik değişikliklere yol açar. Bazı hayvan çalışmalarında barsak lümeninde kalan laktoz miktarının artmasının ozmotik ishal oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak patogeneizde kript hiperplazisi ve intestinal sekresyonun önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Grup A dışındaki rotavirüslerin ishallerinde de patogenezin aynı olduğu düşünülmektedir. Ancak bazı hayvan çalışmalarında villüslerin yüzeyinde birleşmelerin meydana geldiği ve bu lezyonun A grubu dışındaki rotavirüs enfeksiyonları için patognomonik olabileceği bildirilmiştir (19,53).

Klinik: Rotavirüs enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Semptomatik enfeksiyonda inkübasyon periyodu 1-3 gündür. Hastalık genellikle 5-7 gün kadar kısa bir sürede iyileşmekle birlikte, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda uzun sürebilir. Klinik bulguları diğer patojenlere bağlı ishallerden farklı değildir. Hastalık sık kusmalarla başlar, ishallerle birlikte hafif veya orta derecede dehidratasyona yol açar. İrritabilite, farinkste ve timpanik membranda hiperemi olabilir. Dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği hastaneye yatırılmayı gerektirebilir. Rotavirüsler bakteriyel ajanlardan daha fazla dehidratasyon yapabilirler. Dışkı suludur, kan ve mukus içermez. Az sayıda hastada dışkıda lökosit saptandığı bildirilmiştir. Genellikle ateş vardır, fakat tenezzüm gözlenmez. Bir çalışmada solunum sistemi semptomları ile ilişkisi önemsiz olmuşse de başka çalışmalarda doğrulanmamıştır (19,21,53,69).

Yenidoğanlarda asemptomatik rotavirüs enfeksiyonu olabilir. Hastalık insidansı 2 yaşına kadar artar. Erişkinlerde genellikle asemptomatik seyreder fakat hem yaşlı hastalarda hem de sağlıklı erişkinlerde ağır hastalık tablosu bildirilmiştir. Çin'de erişkinlerde A grubu

dışındaki rotavirüslerle gelişen şiddetli gastroenteritler bildirilmiştir (19,21,59).

Rotavirüs enfeksiyonlarında serumda ve barsak sekresyonlarında yüzey proteinleri olan VP4 ve VP7'ye karşı IgM, IgG ve IgA antikorları oluşur. Serotipe özgü antikor varlığı ile korunma arasında tam korelasyon bulunmaması hücresel bağışıklığın önemli olduğunu düşündürmektedir. Transplental olarak ve anne sütüyle bebeğe geçen antikorlar ilk yaşlarda koruyucu bağışıklık sağlarlar (13,19).

Tanı: Daha önceleri elektron mikroskobu kullanılırken virüsü hücre kültürlerinde üretmek mümkün olmuştur. Rutin tanıda hücre kültürleri kullanarak virüsün izolasyonu hem zaman alıcı hem de pahalıdır. Günümüzde ise çok sayıda ticari test mevcuttur. Rotavirüs spesifik antijeninin gösterilmesinde kullanılan ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Lateks aglütinasyonu duyarlılığı az, ancak ELISA'dan daha çabuk sonuç veren bir test olması nedeniyle kullanılabilir bir yöntemdir. İncelemede dışkı örneği veya rektal sürüntü kullanılabilen, test taze ya da -70°C'de saklanmış örneklerde uygulanabilmektedir. Subgrup antijenlerine ve G ve P serotiplerine karşı oluşmuş monoklonal antikorlar kullanılarak subgrup ve serotip belirlenmesi mümkündür. Ancak farklı subgrup ve serotipler aynı klinik tabloyu oluşturduğu için bu testler epidemiyolojik araştırmalar haricinde gereksizdir (13,19,21,69).

2.3.1.2. Enterik Adenovirüsler

Adenovirüslerin gastroenterit yapan serogruplarıdır. Grup F serotip 40 ve 41 olarak sınıflandırılan bu virüslerin kültürde üretilmeleri güçtür. Diğer adenovirüslerden farklı olarak nazofarenjit ve keratokonjonktivit yapmazlar. Diğer adenovirüsler de hastalık sonrasında uzun süre dışkı ile atıldığı için, tanı tip 40 ve 41'in belirlenmesi ile konur. Bazı çalışmalarda enterik adenovirüslerin çocukluk çağı gastroenteritleri içinde rotavirüslerin arkasından ikinci sırada yer aldıkları gösterilmiştir. Çocuk ishallerinin %2-22'sinden sorumludurlar (13,19,57).

İnkübasyon periyodu 8-10 gündür. Hastalık 5-12 gün sürer. 1-2 günlük kusma sonrasında sulu ishal öne çıkar. Hafif ateş sıktır. Çoğu hastada dehidratasyon şiddetli olmaz. Solunum semptomlarının varlığı bildirilmiştir, fakat solunum sekresyonlarında virüsün varlığı gösterilememiştir. Enfeksiyondan sonra uzun süren bağışıklık geliştiği düşünülmektedir. Özellikle 4 yaş altındaki çocuklarda nozokomiyal ishal etkeni olabilir. Mevsimlerle ilişkisi yoktur (19,57).

Tanı genellikle klinik bulgulara dayanır. Kültürde virüsün üremesi sağlanamazsa elektron mikroskobu ile tanı konabilir. Dışkıda virüsün DNA'sı gösterilebilir ya da immünolojik tetkikler kullanılabilir (19,57).

2.3.1.3. Calicivirüsler

Viral gastroenteritler dünyanın her yerinde yaygın ve sık olarak görülmesine karşın 1970'li yıllarda Norwalk virüsü izole edilene kadar hastaların çoğunda etken saptanamıyordu. Genomu klonlandıktan sonra bu virüsün bir calicivirüs olduğu belirlendi. Gastroenterit yapan küçük yuvarlak yapılı virüsler (KYYV) elektron mikroskobu ile incelenerek şekillerine göre sınıflanmış ve üç gruba ayrılmışlardır. Norwalk virüsü ve bununla ilişkili olan ajanları içeren calicivirüsler ilk grupta incelenirler. Bunlar KYYV veya Norwalk benzeri virüsler olarak da anılırlar. İkinci grupta astrovirüsler ve üçüncü grupta da bu grubun en küçük üyeleri yer almaktadır. Üçüncü gruptaki virüslerin ishalleri hastalıklardaki rolü henüz kesin olarak belirlenebilmiş değildir (19,20).

Calicivirüslerin prototipi olan Norwalk virüsü elektron mikroskobu ile dışkıda görülmesi güç olan, küçük, yuvarlak bir virüstür. İmmün elektron mikroskopi ile dışkıda saptanması kolaydır. Hastalık genellikle epidemiler yapar. Kalabalık topluluk halinde bulunan yerlerde, bakımevlerinde, aile içinde çabuk yayılır. Yüzme havuzu veya yiyecek kaynaklı salgınlar yapabilir. Nozokomiyal yayılım olabilir. Hastalık bütün mevsimlerde görülür. Fekal-oral yolla bulaşır, ancak hızla yayılması ve kusmukta bulunması nedeniyle solunum yoluyla da bulaştığı öne sürülmektedir. Seroprevalans ve antikor düzeyi yaşla doğru orantılıdır. Gelişmekte olan ülkelerde antikorlar erken yaşlardan itibaren saptanabilmekte ve düzeyi yaşla artmaktadır. Bütün dünyada yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir (19,20,93,96).

Patogenez: Barsak villüslerinde kısalma, villüs hücrelerinde harabiyet, lamina propriada mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu görülür. Bu değişiklikler malabsorbsiyona yol açar. Hastalık daha önce geçirenlerde muhtemelen antikor düzeyinin düşüklüğüne bağlı olarak yeniden oluşabilir. Tekrarlayan enfeksiyonlar sonrasında kalıcı bağışıklık geliştiği sanılmaktadır (19,20).

Klinik: 1-2 günlük kısa inkübasyon periyodu sonrasında aniden kusma, karın ağrısı ve ishal başlar. Hafif ateş vardır. Birlikte değişen şiddette karın ağrısı, bulantı, baş ağrısı, iştahsızlık ve miyalji de bulunabilir. Genellikle 1-2 günde kendiliğinden iyileşir. Nadiren debil ve ileri yaştaki hastalarda ölüm görülebilir. Bazı hastalarda lökositoz olabilir. Dışkıda hemen daima lökosit saptanır (19,20).

Tanı: Epidemiler sırasında şiddetli kusma ile birlikte klinik tablosu uyumlu olan ve başka bir etken saptanamayan hastalarda muhtemel tanı olarak düşünülebilir. Kesin tanı dışkıda virüs veya antijenlerinin, serumda antikor titresinde dört kat artışın gösterilmesi ile konur. Bu

testler ticari olarak sağlanamamaktadır. İmmün elektron mikroskobu tanıda kullanılabilir. PCR (Polymerase Chain Reaction) ve monoklonal antikorların kullanıldığı immünolojik yöntemler de geliştirilmektedir (19,20).

2.3.1.4. Astrovirüsler

Yüzeyindeki çıkıntılarının yıldız benzeri görüntü verdiği virüslerdir. Tek sarmallı RNA genomu içerir. İmmün elektron mikroskobu ile belirlenmiş yedi serotipi vardır (19,20).

Fekal-oral yolla bulaşır. En sık çocuklarda, daha az olarak da bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde veya bakımevinde kalan yaşlılarda hastalık yapar. Bağışıklık sistemi güçlü, sağlıklı erişkinlerde patojenitesi düşüktür. Ilıman bölgelerde kış aylarında, tropikal bölgelerde ise yağmurlu dönemlerde enfeksiyon pik yapar. Hastanede ve bakımevlerinde çocuklarda salgınlar yapabildiği halde epidemiler yapmaz (13,19,20).

2-5 gün süren kusma ve ishale neden olur. Ateş, iştahsızlık, bulantı ve karın ağrısı da bulunabilir. Rotavirüslerden daha az dehidratasyon yapar. İshal genellikle 7-14 günde düzelir, fakat virüs atılımı devam edebilir. Laktoz intoleransına yol açabilir (19,20).

Tanıda elektron mikroskobu, dışkıda immünolojik yöntemler kullanılabilir (13,19,20).

2.3.1.5. Enterovirüsler

Poliovirüs, coxackie virüs ve echovirüsleri kapsar. Asemptomatik enfeksiyon, ateşli hastalık, polyomiyelit, aseptik menenjit, herpanjina, el-ayak-ağız sendromu gibi çok çeşitli klinik tablolar yanında hafif ishale de neden olabilirler. Gastroenteritlerdeki rolleri kesin olarak belirlenmemiştir (13,90,99).

2.3.1.6. Viral Gastroenteritlerde Tedavi ve Korunma: Viral gastroenteritlerin tümünde spesifik tedavisi olmadığından destekleyici tedavi ile sıvı ve elektrolitler yerine konur. Genel temizlik kurallarına uyulması, nozokomiyal geçişi önleyecek tedbirler alınması gereklidir. Rotavirüs aşısı için yoğun çalışmalar sürmektedir (13,19,69).

2.3.2. Bakteriler

2.3.2.1. *Shigella* türleri

Gram negatif, çomak şeklinde, fakültatif anaerop, flajelsiz, kapsülsüz mikroorganizmalardır. Klinik olarak hastalık oluşturabilen 4 türü vardır. Bunlar biyokimyasal özelliklerine göre veya grup ve tip spesifik antijenlerle serolojik olarak ayrılabilirler: *S.dysenteriae* (serogrup A, 12 serotip), *S.flexneri* (serogrup B, 14 serotip), *S.sonnei* (serogrup C, 15 serotip), *S.boydii* (serogrup D, 1 serotip fakat çok sayıda kolisin tipleri). *Shigella* türleri ile *E.coli*'nin DNA yapısı çok benzediği için bazı taksonomistler bu bakterilerin aynı genusta yer

alması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ancak oluşturdıkları klinik tablolar bakımından hala ayrı genuslarda incelenmektedir (73).

Genel besi yerlerinde Endo ve EMB besi yerlerinde kolay ürerler ve laktozu fermente etmediklerinden renksiz koloniler oluştururlar. En iyi 37 °C'de ürerler fakat üreme sınırları geniştir(8-40°C). *Shigella* türlerinin genel özellikleri birbiri ile benzerlik gösterir: Hareketsizdirler, bazı *S.flexneri* suşları dışında glukozdan gaz oluşturmazlar, üreyi hidrolize etmezler, üç şekerli besiyerinde H₂S üretmezler, lizini dekarboksile etmezler. Uygulamada türler serolojik yöntemlerle ayırt edilirler. Serogrupları ve serotipleri belirlemek amacıyla grup ve tip spesifik antiserumlar kullanılır (35,73).

Virulans faktörleri: *Shigella* bakterileri sadece bazı primatlar ve insanda patojendirler.

(a)Lipopolisakkarit O antijenlerinin hücre duvarında bulunan ve mikroorganizmanın hücre içi ve hücreler arası yayılımında görev yapan IcsA determinantının insersiyonu ve transportu için gerektiği düşünülmektedir. (b)*Shigella* türlerinin en önemli virulans faktörü invazyon yeteneğidir. Bu özellik hem kromozomal hem de plazmit DNA'sı üzerinde yerleşmiş düzenleyici bölümler ve gen ürünlerine bağımlıdır. *Shigella*'ların invazyonu ve hücreden hücreye yayılımı sonucunda konak hücre tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile ölür. Özellikle bakteriye hedef olarak makrofajların seçildiği bazı deneyler bu mekanizmada apoptozisin rol oynadığını göstermektedir. (c)*S.dysenteria* tip 1'in Shiga nörotoksin adı verilen toksini 1903'ten beri bilinmektedir. Toksin, enzim aktivitesi olan "A" ve bağlanmayı sağlayan "B" alt bölümlerinden oluşur. ShET1 ve ShET2 adı verilen iki *Shigella* enterotoksini belirlenmiştir (35,73,111).

Patogenez: Ağız yoluyla alınan basiller mide asidine diğer enterik patojenlerden daha dayanıklı olduklarından bir kısmı bu engeli ve ince barsakları aşarak kolona ulaşırlar. Mukoza yüzeyine yapıştıktan sonra kolon epitel hücreleri içine girerek çoğalırlar ve bölgesel olarak yayılırlar. Bunun sonucunda bir kolonda lamina propriada inflamasyon, epitel hücrelerinde harabiyet ve dökülme meydana gelir, yüzeyel mikroülserler oluşur. Bu ülserler birleşerek büyük ülserler meydana getirebilir. Ortaya çıkan klinik tablo tenezm, az ve sık dışkılama, dışkıda kan ve mukus bulunmasıyla karakterizedir. Deneysel *Shigella* enfeksiyonlarında bakterilerin önce ince barsakta çoğalıp sekretuvar ishal oluşturduğu, daha sonra kolonu etkilediği gösterilmiştir. İnsandaki enfeksiyonun da benzer şekilde seyrettiği ve ilk günlerdeki sulu ishalin bu nedenle geliştiği düşünülmektedir. Dizanteri patogenezinde toksinlerin de rolü olduğu tahmin edilmektedir (35,74,111).

Histopatolojik olarak kolon mukozasında ödem, yüzeyel ülser ve hemorajiler, kript

hiperplazisi, goblet hücrelerinde harabiyet, lümen ve dışkıda inflamatuvar eksuda görülür. Şigelloz sırasında hemolitik üremik sendrom (HÜS) gelişebilir. Bundan sitotoksinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (74).

Klinik: Şigellozun klinik spektrumu hafif ishalden ağır dizanteri formlarına kadar değişiklik gösterir. Organizmanın yiyecekten alınmasından 24-48 saatlik bir kuluçka dönemi sonrasında akut olarak halsizlik, üşüme, ateş, karın ağrısı, sulu dışkılama başlar. 1-2 gün içinde dışkı kanlı, mukuslu bir hal alır. Dışkılama sayısı günde 10-20'yi, bazen 40'ı bulabilir. Dışkılama sık ve azdır. *S.dysenteria* tip 1 enfeksiyonlarında semptomlar daha ağır seyreder, kanlı ishal birkaç saat veya birkaç gün içinde dizanteri tablosuna dönüşür. Barsak hareketleri çok ağrılıdır. Küçük çocuklarda karın ağrısı oldukça şiddetlidir, aşırı ıkınmaktan dolayı rektal prolapsus gelişebilir, nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir (35,74).

Komplikasyonlar: Ağır şigelloz tablosu yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilir. İleus ve toksik megakolon görülebilir. Nadir de olsa *S.dysenteria* tip 1 enfeksiyonlarında ve beslenme bozukluğu olan bireylerde bakteriyemi gelişebilir. Diğer komplikasyonlar arasında erken ve ileri yaşlarda daha sık olarak dehidratasyon ve hipovolemik şok, ileus, rektal prolapsus, küçük çocuklarda HÜS, artrit ve Reiter sendromu sayılabilir (74,111).

Tanı: Dışkının makroskopik ve mikroskopik incelemeleri tanıyı yönlendirebilir. Bakterinin dışkıdan izolasyonu ile kesin tanı konur (35,74).

Tedavi: Sıvı kaybı fazla olmadığından ateş ve takipneye bağlı insensibl kayıp olmasına rağmen şigellozda dehidratasyon sık karşılaşılan bir problem değildir. Uygun antibiyotik ile yapılan spesifik tedavi mortaliteyi azaltır ve hastalık süresini kısaltır. Çok ilaca direnç varlığı nedeniyle antibiyotik seçimi güçleşmiştir. Bir çok suşta özellikle gelişmekte olan ülkelerde geniş spektrumlu penisilinler, streptomisin, kloramfenikol ve tetrasiklin direncine ek olarak trimetoprim-sulfametoksazol direnci de gelişmiştir. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler ve kinolonlarla bu problemin üstesinden gelinebilir. Uygun antibiyotik ile 5 günlük tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Daha kısa süreli antibiyotik tedavisinin yeterli olduğunu iddia eden araştırmacılar da vardır. Erken tedavinin HÜS riskini azalttığı gösterilememiştir. Hatta bazı yazarlar tedavinin HÜS oranını artırdığını öne sürmektedirler (14,15,29,74,111).

2.3.2.2. *Salmonella* türleri

Salmonella genusu üyelerinin özellikleri konakları kadar değişkendir. Tüm dünyada yaygın olarak bulunurlar ve ekolojik değişikliklere uyum sağlamışlardır. İnsanlarda ve bazı hayvanlarda önemli enfeksiyonlara yol açarlar. Gram negatif çomak şeklinde, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerop, peritrih kirpikleriyle hareketli mikroorganizmalardır. Gram

negatif bakterilerin üretilmesinde kullanılan besiyerlerinde kolayca ürerler. En iyi 37°C'de ürerlerse de üreme sınırları çok geniştir(20°C-42°C). Laktoza etki etmezler ve EMB, Endo gibi ayırıcı besiyerlerinde renksiz koloniler yaparlar. Sükrozu fermente etmezler. İndol, Voges-Proskauer, fenilalanin ve üreaz negatiftir. Lizin ve ornitini dekarboksile etmezler. Çoğu glukoz içeren besiyerinde gaz, üç şekerli besiyerinde H₂S oluştururlar. İstisna olarak *S.typhi* H₂S oluşturmaz ya da çok az oluşturur, glukozdan gaz üretmez ve ornitini dekarboksile etmez. Ender olarak laktozu fermente eden *S.typhi* suşları da bildirilmiştir (88,116).

Sınıflandırma: Doğada *Salmonella*'ların 2000'den fazla serotipi vardır. Genetik çalışmalar sonucunda *Salmonella* genusundaki bakterilerin birbirleri ile büyük yakınlık gösterdiği saptanmış ve hepsinin *Salmonella enterica* adı verilen tek bir tür içinde incelenmesi uygun görülmüştür. Taksonomide kabul edilen, örneğin, *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* şeklinde adlandırmadır, ancak uygulamada *Salmonella typhimurium* denilmesi tercih edilmektedir (110).

Kauffmann-White sınıflandırma sisteminde, O antijenlerinin belirlenmesiyle A'dan I'ya kadar olan harflerle dokuz serogrup belirlenmiştir. Aynı serogrup üyelerinin hepsi aynı majör O antijenini taşıırken, o serogrup içindeki her birey birbirlerinden farklı minör O antijenlerine sahiptirler. Serogruplar içindeki serotipler H antijenleri ile ayırt edilirler. Farklı zamanlarda aynı serotip bir veya birkaç H antijeni taşıyabilir. Bunlar faz 1 ve faz 2 olarak kabul edilirler. İnsanlarda patojen olan *Salmonella*'ların % 90'ı, 40'tan az serotip içeren A 'dan E'ye kadar olan gruplardadır (88,110).

Virulans faktörleri: *Salmonella* bakterilerinin virulansından sorumlu faktörler halen tartışma ve araştırma konusudur. İntestinal enfeksiyonda fimbriaların rolü vardır. Fimbriyalı suşların fimbriasız olanlara göre çok daha virulan oldukları gösterilmiştir. *Salmonella*'ların invazivliğini etkileyen bir başka faktör bakterinin intestinal mukozayı kat etme yeteneğidir. Bu mekanizmada rol oynayan spesifik faktörler henüz belirlenememiştir. Gastroenterite yol açan bazı *Salmonella* suşlarının ürettiği bir enterotoksin önemli bir virulans faktörü olarak kabul edilmektedir. Bazı plazmitler bakterinin hücre içinde çoğalmasını sağlar ve mikroapse oluşumunda rol oynayarak bakteriye sistemik hastalık oluşturma yeteneği kazandırır (48,88).

Antijenik yapılar: *Salmonella*'lar diğer *Enterobacteriaceae* üyelerininkine benzer antijenik özelliklere sahiptir. Somatik O ve flajellar H antijenleri *Salmonella*'ların serolojik olarak gruplandırılmasında kullanılır. Vi antijenleri de *S.typhi* ve nadiren *S.paratyphi* C'de bulunan polisakkaritlerdir. Vi antijeninin serumda gösterilmesi bu serotipler için kesin belirleyicidir ve konakta canlı mikroorganizmanın bulunduğunu gösterir (110).

Patogenez: Organizmanın insanda enfeksiyon oluşturma olasılığı, enfektif doz, organizmanın insanda patojen olup olmaması ve konağın savunma sistemlerinin düzeyi gibi faktörler ile değişkenlik gösterir. Minimal enfektif doz kesin değildir, ancak gönüllülerde 25 kadar az sayıda organizma ile enfeksiyon oluşturulabilmiştir. Enfektif doz hastalığı oluşturan serotipler arasında farklılık gösterir (116).

Salmonella'lar ağızdan alındıktan sonra ilk savunma hattı olarak mide asidi ile karşılaşılır. pH 1,5 iken öldükleri halde pH 4 ve üzerinde yaşayabilirler. Bundan sonra ince barsağa geçip ikinci savunma elemanı olan ve kriptler içindeki Paneth hücrelerinin ürettiği antimikrobiyal etkili katyonik peptitlerle karşılaşılır. Bu moleküller bakteri duvarından geçebilen defansin ailesinden küçük katyonik proteinlerdir. *Salmonella*'ların barsak duvarından girişinin önlenmesinde sekretuvar IgA ve mukus tabakası da rol oynar. Mukus tabakasını geçebilen mikroorganizmalar barsak epitel hücreleri ve M hücreleri ile ilişkiye girerler. İleal M hücreleri, Peyer plaklarının önünde yerleşmiş, ince barsak lümenindeki küçük partikülleri ve mikroorganizmaları içlerine alıp yakınlarındaki makrofaj ve lökositlere sunan hücrelerdir. *Salmonella*'lar M hücreleri ile temas ettiklerinde hemen hücre içine alınırlar. Ayrıca *Salmonella*'lar fagositik olmayan hücreleri kendilerini hücre içine almak üzere indükleyebilirler (bakteri aracılıklı endositoz). Tifoda mikroorganizma vakuol içinde bazal hücre membranını geçerek hızla Peyer plaklarındaki makrofaj ve lenfositler ile kolonda lamina propriadaki lenfoid doku tarafından tutulur ve bu dokularda önce büyüme, birkaç hafta sonra da karın ağrısından sorumlu olan nekroz ortaya çıkar. Organizma buradan kan dolaşımına karışarak dalak, karaciğer ve retiküloendotelyal sistemin diğer bölümlerine ulaşır. Bazı organizmalar portal ven yoluyla da karaciğere gidebilir (88,116).

Salmonella'ların lipopolisakkarit yapısındaki ve bunun içindeki lipit A gibi karbohidrat içeren yüzey molekülleri patogenezde önem taşır. Vi antijeni kompleman aracılıklı lizise, komplemanın alternatif yolla aktivasyonuna karşı *S.typhi*'ye direnç kazandırır. Oponizasyonu sağlayan C3b'nin bağlanmasını önleyerek antifagositik etki yapar. Ayrıca peroksidaza direnci artırır (88).

Salmonella türlerinde antijenik olarak kolera toksinine ve *E.coli*'nin labil toksinine benzer çok sayıda toksin tanımlandığı halde *Salmonella*'lara bağlı gastroenteritlerin patogenezini yeterince açıklayamamıştır. Ancak bakterinin epitel hücrelerine girerek ishale yol açan sinyalleri başlattığı sanılmaktadır (88).

Bağışıklık: *S.typhi*'ye karşı oluşan bağışıklıkta hem hücresel hem de humoral immün cevap yer alır. Tifo geçiren hastaların büyük bölümü bağışıklık kazanır ve nadir olarak

hastalığı tekrar geçirirler. Vi polisakkarit antijeni önemli bir immün hedefir ve bu yapıya karşı oluşan antikorlar koruyuculuğu sağlayabilirler. Kronik *S.typhi* taşıyıcıları aktif hastalığa karşı bağışıklırlar ve Vi dahil *Salmonella* yüzey proteinlerine karşı yüksek titrede antikor taşırlar. Hayvan çalışmalarında lipopolisakkarit O antijeninin de immünitede önemli olduğu gösterilmiştir. Tifoda lenfosit proliferasyon deneyleriyle hastalığı geçirenlerde hücresel aracılıklı immün cevabın ortaya çıktığı gösterilmiştir (88).

Klinik: *Salmonella*'ların yol açtığı klinik tablolar dört farklı sendrom şeklinde incelenebilir: (1) Gastroenterit, (2) tifo (enterik ateş), (3) bakteriyemi ve (4)asemptomatik taşıyıcılıktır. Ek olarak *Salmonella* enfeksiyonu immün yetmezlikli hastalarda özellik taşır. Bu tablolar ayrı ayrı ele alınmakla birlikte bahsedilen sendromlar birbirleri ile örtüşmüş olarak karşımıza çıkarlar. Teorik olarak tüm *Salmonella* türleri bu sendromlara neden olabilir. Aslında belirli suşlar belirli klinik tablolarda etken olurlar. Örneğin *S.newport*, *S.anatum*, *S.arizonae* sıklıkla gastroenterit nedenidir. *S.typhi*, ve *S.paratyphi* A, *S.schottmülleri* ve *S.hirschfeldii* (son üç suş daha önce sırasıyla *S.paratyphi* A, B, C olarak adlandırılmaktaydı) tifonun başta gelen etkenleridir. *S.choleraesuis* gastrointestinal sistemden girdiği halde nadiren gastroenterite, genellikle bakteriyemi veya metastatik enfeksiyona yol açar. *S.typhimurium* ise bahsedilen klinik sendromların hepsini oluşturabilir (11,85,88,116).

Gastroenterit: En sık karşılaşılan klinik tablo olup serotiplerin hepsi ile ortaya çıkabilir. Mikroorganizmanın alınmasından 8-48 saat sonra bulantı, kusma başlar ve saatler içinde azalır. Hemen sonra ishal ve göbek çevresi ile sağ alt kadranda kolik tarzda ağrı başlar. İshal tablosu çok farklı şekillerde gözlenebilir, koleraya benzer şekilde bol ve sulu ya da dizanteri benzeri kanlı, tenezmle birlikte olabilir. Benzer şekilde, karın muayenesinde çok hafif bulgulardan akut apandisit, kolesistit veya barsak rüptürü gibi tablolara karışabilecek kadar ağır olabilir. Hastaların yarısında ateş 39°C'nin altında olacak şekilde yükselebilir ve genellikle 1-2 gün içinde normale döner. Hastaların %1-4'ünde geçici bakteriyemi görülebilir. Altta yatan hastalıkların varlığında metastatik yayılım olabilir. Bulaşma iyi pişmemiş tavuk veya yumurta, fast food lokantalarında hazırlanmış yiyeceklerle ve hasta ile yakın temas sonucunda gelişebilir. Hazır mama ile bebeklerde ortaya çıkmış bir salgın da bildirilmiştir (11,43,89,113,116,123).

Tifo: *Salmonella*'lar tarafından oluşturulan uzamış ateş, endotelyal veya endokardiyal tutulum olmadığı halde kanda mikroorganizmanın varlığı, başta mezenterik lenf dokusu, karaciğer ve dalak olmak üzere retiküloendotelyal sistemin ileri derecede hipertrofi ve aktivasyon göstermesi, bir çok organda işlev bozukluğuna yol açan immünolojik komplikasyon

ve metastatik enfeksiyonlar gelişmesi şeklinde ortaya çıkan tablodur (11,88,116).

Tüm serotipler aynı klinik tabloyu oluştururlar. Bununla birlikte hastalığın şiddeti, süresi, komplikasyon gelişme insidansı, mortalite ve relaps oranı *S.typhi*'ye bağlı enfeksiyonlarda daha yüksektir. İnkübasyon süresi inokulum miktarına bağlı olarak 1-2 hafta (3 ile 60 gün) arasında değişir. Mikroorganizma alındıktan sonraki ilk hafta içinde hastaların %10'unda ishal görülür. Bu dönemde semptomu olmayan hastaların çoğunda etken dışkıdan izole edilebilir. Ateş genellikle hastalığın ilk bulgusudur ve her gün biraz daha yükselerek 39-40°C'ye ulaşır, uygun tedavi ile 3-5 günde düşer. Tifonun semptom ve bulguları ateş, üşüme, miyalji, karın ağrısı, baş ağrısı, rozeol, öksürük ve boğaz ağrısıdır. Karın muayenesinde hassasiyet, distansiyon, hepatomegali ve splenomegali saptanabilir. Gebelikte klinik gidişin değişmediği kabul edilmektedir (115,116).

Hastalarda lökopeni veya lökositoz bulunabilir, ancak lökosit sayısı genellikle normaldir. Özellikle transaminazlar (SGOT, SGPT), alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olabilir (116).

Tifonun başlıca komplikasyonları terminal ileum ve proksimal kolonda perforasyon ve kanamadır. Psikoz, hepatit, kolesistit, pnömoni, perikardit ve menenjit de gelişebilir (88,116).

Bakteriyemi ve metastatik enfeksiyonlar: *Salmonella*'ların kan dolaşımına yayılması gastroenteritlerde görülebilir. *Salmonella*'lar daha çok yapısal bozukluk olan yerlerde olmak üzere metastaz yapma açısından özel bir yeteneğe sahiptir. Başlıca yerleşim yerleri kardiyovasküler lezyonlar, iskelet anormallikleri, malign tümörler ve meninkslerdir (özellikle infantlarda), ama vücudun tüm organlarına yerleşebilirler. Metastatik enfeksiyon ve bakteriyemi etkeni olarak insanlarda insidansı en yüksek olan serotip *S.choleraesuis*'tir (88,116).

Kardiyovasküler enfeksiyonlar: Belirleyici faktör bakteriyeminin düzeyidir. Bir kaç saat ara ile alınan üç veya daha fazla kan kültürünün %50'sinden fazlasında üreme olduğu yüksek düzeyde bakteriyemi durumlarında fokal intrakardiyak ve intravasküler enfeksiyon düşünülmelidir. *Salmonella*'lar anormal kardiyovasküler oluşumlarda, özellikle aterosklerotik anevrizmalarda, aorta ve ileofemoral damarlarda ve endokardda bulunan bozuk yüzeylerde yerleşmeye özel eğilim gösterir. Mortalite yüksektir. Endokardit seyrek olup genellikle önceden kalp hastalığı olanlarda gelişir (43,116).

Kemik ve eklem enfeksiyonları: *Salmonella* enfeksiyonları iskelet sisteminin her yerinde, ancak en sık uzun kemiklerde, kondrosternal birleşme yerinde ve belkemiğinde gözlenir. Predispozan durumlar diabetes mellitus, kortikosteroid kullanımı, sistemik lupus

eritematozus, orak hücre anemisi ve 5 yaş altındaki yaşlardır. 2-4 haftalık antibiyotik tedavisi ile prognoz iyidir. Osteomyelit veya metastatik enfeksiyondan yayılım sonucu süpüratif artrit gelişebilir. Daha çok diz, omuz, kalça ve sakroiliak eklemler tutulur. En sık izole edilen serotip *S.typhimurium*'dur. 4 haftalık tedavi genellikle iyi sonuç verir (116).

Salmonella gastroenteriti sırasında reaktif artrit gelişebilir. Hastalığın başlangıcından ortalama 10 gün sonra ortaya çıkar ve gezici poliartrit şeklindedir. Diz, ayak bileği ve el bilekleri en sık tutulan eklemlerdir. Bir çalışmada hastaların %90'ında HLA B27 bulunmuştur. Klinik tabloya konjonktivit ve üretrit eşlik edebilir (88,116).

Diğer sistemler: Santral sinir sistemi enfeksiyonları daha sık olarak küçük çocuklarda gözlenir. Abdominal, pulmoner, genitoüriner ve yumuşak doku enfeksiyonları da görülür (88,116).

Kronik taşıyıcılık: *Salmonella*'ların dışkı veya idrarda bir yıl veya daha fazla bulunması durumudur. Tifo dışındaki salmonellozlardan sonra %1, tifo sonrasında %2-3 oranında gelişir. Mikroorganizmanın başlıca yerleşim yeri safra yollarıdır ve safra taşları veya safra yollarında skar varlığında eradikasyon güçleşmektedir. Üriner *Salmonella* taşıyıcılığı genellikle taş, striktür, tümör, tüberküloz veya şistozomiyazis varlığında söz konusu olur. *Salmonella*'ların alınmasından sonra 1 yıldan kısa süren geçici taşıyıcılık sıktır. Çocuklarda mikroorganizmanın dışkı ile atılması uzun sürer ancak taşıyıcılık gelişmez. *S.typhi* enfeksiyonundan sonra taşıyıcılık gelişmesi kadınlarda erkeklerden üç kat fazladır. Tanı için dışkı kültürü ya da serolojik olarak Vi antijeninin saptanması için pasif hemaglutinasyon testi kullanılabilir (116).

Tanı: Hastanın öyküsü ve klinik bulguları, tam kan sayımı, biyokimyasal testler destekleyicidir. Kesin tanı mikroorganizmanın izolasyonu ile konur. Kemik iliği, kan, idrar, gaita, safra ve rozeol kazıntılarında yapılan kültürlerde etkeni üretmek mümkündür. Antibiyotik kullanan tifolu hastalarda diğer örneklerle göre kemik iliği kültürlerinden üreme daha fazladır (%90). Gastroenteritte hastaların dışkıları genellikle kansız olmakla birlikte gizli kan veya polimorfonükleer lökositler içerebilir. Gaita kültürü bir kaç kez yapıldığı takdirde üreme oranı %90'a ulaşabilir. Ancak ülkemiz koşullarında hastaların genellikle ampirik olarak geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlarla, ancak yetersiz doz ve sürede tedavi edilmeleri hastadan bakterinin izolasyonunu güçleştirmektedir. Tifoda serolojik yöntemlerle de *S.typhi* antijenlerine karşı gelişmiş antikorların saptanması mümkündür. Klasik Gruber-Widal testinde *Salmonella* O ve H antijenleri ile yapılan serum aglutinasyonu gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin yorumlanmasındaki güçlük *Salmonella* enfeksiyonlarının endemik olduğu bölgelerde bazal antikor titrelerinin yüksek oluşundan

kaynaklanır. Bunun dışında aşılama, sistemik inflamatuvar olaylar, tifo yapmayan *Salmonella* suşları, *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları sırasında da bu antikor düzeyleri yükselebilmektedir (Anamnestik reaksiyon). Bazı araştırmacılar çapraz reaksiyonlar verebilmesi nedeniyle *Salmonella* enfeksiyonlarının endemik olmadığı bölgelerde de Gruber-Widal testinin tanı amacıyla kullanılmasının uygun olmadığını savunmaktadırlar. *S.typhi* lipopolisakkaritlerine karşı oluşmuş IgM ve IgG'nin tespiti için serum ve idrar örneklerinde ELISA, koagültinasyon testi, karşıt akımlı immün elektroforez ve radioimmünoassay yöntemleri kullanılabilir. Gastroenterit tablosunda genellikle antikor cevabı saptanmaz (26,27,76,116,120).

Tedavi: *Salmonella*'lara bağlı farklı klinik sendromların tedavisinde değişiklikler bulunsa da antimikrobiyal tedaviyi yönlendirecek üç temel husus vardır:(1) *Salmonella*'lar, başta ampisilin gibi geleneksel antibiyotikler olmak üzere, antibiyotiklere karşı yüksek oranda plazmid aracılıklı direnç gösterirler. (2) İn vitro olarak antimikrobiyal duyarlılık sonuçları ve antibiyotiğin klinik yararlılığı arasında uyumluluk olmayabilir. (3) İn vitro direnç klinik başarısızlık ile uyumlu olduğu halde in vitro duyarlılıkla paralel klinik başarı sağlanamayabilir. Şu anda *Salmonella*'lar için etkili antibiyotikler (eğer testlerde duyarlı olduğu gösterilmiş ise) kloramfenikol, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, seftriakson ve sefoperazon gibi üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlardır (22,50,104).

Gastroenteritte başta gelen yaklaşım sıvı ve elektrolitlerin yerine konulması, bulantı ve kusmanın kontrolü, bazı durumlarda da antibiyotik tedavisidir. Barsak motilitesini değiştiren ilaçlar bakterinin yayılımını artırdığı için kullanılmamalıdır. Antibiyotik tedavisi normal konaktaki hastalığın seyrini etkilememektedir. Ayrıca antibiyotik tedavisi ile intestinal taşıyıcılık sıklığı ve bakterinin atılım süresi uzamaktadır. *Salmonella*'lara karşı oldukça iyi farmakokinetik özellikler gösteren siprofloksasinin tedavide kullanıldığı bir çalışmada bakteriyolojik relaps oranı yüksek ve fekal taşıyıcılık uzamış olarak bulunmuştur (88,92,116).

Günümüzde *Salmonella* gastroenteriti geçiren kişiler arasında bakteriyemi ve komplikasyon riski yüksek olanlara profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bunlar: (1)Menenjit riski yüksek olan yenidoğanlar.(2)Enfekte olabilecek aterosklerotik plak ve anevrizma riski yüksek olan 50 yaş üzerindeki hastalar. (3)Lenfoproliferatif hastalığı olanlar. (4)Şüpheli veya tanı konmuş anatomik kardiovasküler bozukluğu olanlar. (5)Belirgin eklem ve kemik hastalıkları, özellikle protez ve diğer yabancı cisimlerin varlığı. (6)Orak hücre anemisi veya benzeri kronik hemoliz ile seyreden hastalıklar. (7)Transplantasyon hastaları. (8)HIV enfeksiyonu olan hastalar (116).

Bakteriyemi profilaksisinde en etkili rejimin hangisi olduğu kesin değildir. Oral tedavi

uygun ise siprofloksasin 2x500 mg/gün, trimetoprim-sulfametoksazol (160mg/800mg) günde 2x2 tablet ya da amoksisilin 3x 500 mg/gün verilebilir. İntravenöz tedavi gerekli ise seftriakson veya yukarıda sayılan antimikrobiyallerin intravenöz formu kullanılabilir. Tedavi hastanın ateşi düştükten 24 saat sonrasına kadar sürdürülmelidir (85,88,116).

Tifoda antibiyotik tedavisi gastroenterit formundan farklı olarak kesinlikle etkili ve gereklidir. Kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol uzun süre tedavinin temel unsurları olmuştur. Kloramfenikole dirençli suşların ortaya çıkışı ve bu ilacın seyrek ancak ciddi bir yan etkisi olan kemik iliği toksisitesi nedeniyle bazı ülkelerde kloramfenikol kullanımı kısıtlanmıştır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, oral biyoyararlanımının mükemmel olması ve ucuzluğu sayesinde hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Florokinolonların tifo tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir. Siprofloksasin 2x500 mg/gün dozunda 10-14 gün kullanılır. Latin Amerika, Hindistan yarımadası ve Orta Doğu'da çok ilaca dirençli suşlar bildirilmiştir. Şu anda florokinolonlara olan direnç oranı tifo tedavisinde kullanılan geleneksel ilaçlardan daha düşüktür. Florokinolonlar safra, barsak ve üriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar ve makrofajlar içinde de yüksek konsantrasyonlara erişerek bakterisidal etki gösterirler. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler seftriakson, sefotaksim ve sefoperazon *S.typhi*'ye etkili olup kür oranı %90, relaps oranı %5'tir (85,88,116).

Salmonella'ya bağlı bakteriyemilerde ve metastatik enfeksiyonlarda antimikrobiyal tedavi gereklidir. Geçici bakteriyemi durumlarında fokal odağın cerrahi drenajı ile birlikte 2-4 haftalık antimikrobiyal tedavi yeterlidir. Sebatar bakteriyemilerde enfeksiyonun kardiyovasküler yerleşim odağı ekarte edilmelidir (85,116).

Kronik taşıyıcılık durumunda antimikrobiyal tedavinin başarısı safra yollarında anatomik bozukluk olup olmadığına bağlıdır. Safra yolları hastalığının olmadığı durumlarda ampisilin veya amoksisilin 2-4 g/gün veya trimetoprim-sulfametoksazol (160mg/800mg) 4g/gün dozlarında, olguların %80'inde etkili bulunmuştur. Safra taşı bulunan hastalarda tek başına ampisilin tedavisi ile başarısızlık oranı %75'e ulaşabilmektedir. Bazı çalışmalarda 4 hafta süreyle 2x500 mg/gün siprofloksasin verilerek taşıyıcılığın ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (85,116).

2.3.2.3. *Escherichia coli*

Escherichia coli kalın barsak florasının en iyi tanımlanmış bakteriyel türlerindendir. Konsantrasyonları aynı ekolojik bölgede yerleşmiş olan anaerob bakterilerden yaklaşık 100 kat daha az olduğu halde laboratuvarında rutin enterik izolasyon plaklarında en çok rastlanan organizmadır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda bu bakterinin belki de en sık

rastlanan ishal etkeni olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bugün ishal etkeni olduğu bilinen en az altı farklı *E.coli* tipi bilinmektedir: Enterotoksijenik, enteropatojenik, enterohemorajik, enteroinvaziv, enteroagregatif ve diffüz adherent. Olasılıkla ishal etkeni olarak tanımlanmayı bekleyen yeni *E.coli* suşları mevcuttur (108).

İshal etkeni olan *E.coli* suşlarının tümü ortak özellik taşırlar. Gram negatif, sporsuz, kapsülsüz, flajellalı olmalarına rağmen çoğu hareketsiz çomaklardır. Lipopolisakkarit içeren hücre duvarları vardır ve buradaki O antijenlerine göre serogruplara ayrılırlar. Dış membran proteinleri, faj tipleri, plazmit profilleri, yapısal pili, sekresyon ürünleri ve genetik birimlerine göre de sınıflandırılırlar. *E.coli*'de 173 O (somatik), 56 H (flajel) antijeni tanımlanmıştır ve bunlar ayırimda kullanılırlar (18,108).

Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC): İki toksin üretirler. Isıya dayanıksız toksine labil toksin (LT), ısıya dayanıklı toksine stabil toksin (ST) adı verilir. Bu enterotoksinlerin üretimini kontrol eden genler plazmit kontrolündedir. LT molekül ağırlığı 86.000 Dalton olan 1α ve 5β alt birimlerinden oluşan bir proteindir ve adenil siklaz aktivasyonu yapar. ST ise yaklaşık 2000 Dalton ağırlığında, 18-19 aminoasitten oluşan tek bir peptit yapısında olup guanil siklazı aktive eder. Ürettiği yapısal piluslar ince barsak mukozasında kolonizasyonu kolaylaştırır. Pilus üretimini kontrol eden genler enterotoksin üretimini sağlayanlarla aynı plazmit üzerinde yer alır (108).

ETEC suşları özel serotipleri ile ayırt edilebilirler. Flajel antijenleri ETEC suşlarının tanınmasında önemli olduğu halde spesifik virulans faktörleri değildir. Bu stabil ETEC suşları dünyanın belli bölgelerinde yaygındır. Sık rastlanan ETEC suşları arasında O6:H16, O8:H9, O15:11, O25:H42, O27:H7,20, O63:H12,30, O78:H11,12, O128:H7, O149:H10, O159:H4,34 sayılabilir. Biyokimyasal tarama testi mevcut değildir (37,108).

Enteropatojenik *E.coli* (EPEC): Spesifik O ve H antijenleri ile identifiye edilirler. En sık rastlanan suşlar O26, O44, O55, O86, O111, O114, 119, O125, O126, O127, O128, O142, O158'dir. EPEC suşlarının belirlenmesinde doku kültürü hücrelerine adhezyon tetkiki geliştirilmiştir. Bu suşlar HEp-2 hücrelerine bölgesel olarak yapışmaları ile ayırt edilir. EPEC'nin bilinen bir enterotoksini yoktur. Bakterinin mukoza hücresine yapıştığı bölgenin hemen altında endotel hücre zarının yarıldığını gösteren aktin yığılması izlenebilir. EPEC 'nin ishal oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı virulans faktörleri belirlenmiştir: Bölgesel yapışma fenomenini kontrol eden büyük EPEC yapışma faktörü (EAF) plazmidi, barsak epitel hücrelerine yapışmayı sağladığı sanılan *bfp* (bundle forming pili=demet oluşturan piluslar) genleri, barsak mukozasına yapışma ve lezyon oluşturmada sorumlu *eae*

genleri (17,18,108,127).

Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC): Enteroinvaziv *E.coli* suşları virulansı sağlayan bir plazmit taşır. Bu plazmitte invazyon proteinlerinin üretimini kontrol eden genler yer alır. EIEC'nin virulans özelliklerinin *Shigella* bakterileri ile aynı olduğu düşünülmektedir. Gerçekten de bu bakteri taksonomik olarak *Shigella*'lara diğer *E.coli*'lerden daha yakındır (108).

Enterohemorajik *E.coli* (EHEC): En önemli özellikleri Shiga benzeri toksin üretmeleridir. Bu toksin doku kültürlerinde hücreler üzerinde sitotoksik aktivite gösterir. İlk olarak Vero hücre kültüründe bulunduğu için verotoksin adı da verilir. Toksin tümüyle saflaştırılabilmiş ve üretiminden sorumlu olan gen dizilimi açığa çıkarılmıştır. Shiga benzeri toksin 1, *Shigella dysenteriae* tip 1 tarafından üretilen toksinle çok büyük benzerlik gösterir. Aynı biyolojik aktiviteyi gösteren, ancak immünolojik ve yapısal olarak farklı olan ikinci bir toksine de Shiga benzeri toksin 2 adı verilir. Shiga benzeri toksin üreten suşlar içinde en sık rastlanana *E.coli* O157:H7'dir (108).

Enteroagregatif *E.coli* (EAggEC): HEp-2 hücre kültürlerinde tipik olarak sütunlar oluşturacak şekilde agregasyon yapımlarıyla tanınabilirler. Bir çok suşta bulunan plazmit hem bu yapışma biçimini sağlayan, hem de ETEC'nin ürettiği ST benzeri, ısıya dayanıklı, küçük bir enteroksin üretimini kodlayan genler içerir. Suşların çoğu yapışmada rol oynayan demet oluşturan piluslar üretirler. EAggEC'ler arasında virulans farklılıkları gözlenir (108).

Diffüz Adherent *E.coli* (DAEC): Bu grup da HEp-2 hücrelerine yapışma şekli ile identifiye edilirler. Hücrenin tam üzerinde yığınlar oluşturmaksızın, tek sıra halinde yapışırlar. Bu yapışma biçimi hem plazmide hem de kromozoma ait genlerin kontrolünde, fimbrialara bağlı olan ve olmayan yapışma ile sağlanır (108).

Epidemiyoloji: Bütün *E.coli* suşları fekal-oral yolla bulaşır. ETEC suşları tüm dünyada akut ishallerin en sık rastlanan etkenidir. Gelişmekte olan ülkelerde en sık 2 yaş altındaki çocuklarda hastalık yapar. Hindistan civarında koleraya benzeyen ağır ishale yol açar. Bu ülkelere yapılan ziyaretler sonrasında gelişen turist ishali etkeni olarak da %40-70 arasında değişen oranlarda saptandığı için gelişmiş ülkelerde iyi tanınmaktadır. ETEC suşları daha seyrek olarak bakımevlerinde ve su kaynaklarının kontaminasyonu sonucu toplumda salgınlar yapabilmektedir. İnsanda ishal yapan ETEC suşlarının bilinen başka bir konağı yoktur ve bu suşları asemptomatik olarak taşıyan insanlar en önemli rezervuardır. Muhtemelen ince barsaktan daha çok kalın barsakta taşındığı için bu bölgede hastalık yapmamaktadır. EPEC suşları özellikle hastanelerdeki çocuk servislerinde ağır hastalık oluştururlar. Erişkinlerde restoran kaynaklı bir salgın bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde kontrol altına alındığı halde

gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir etkidir. Gönüllü erişkinlerde deneysel olarak hastalık oluşturulabilmekte, ancak hastalığın yaşla azalmasının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. EİEC suşları başlıca taze peynir gibi kontamine yiyecek maddelerinin tüketilmesiyle salgına yol açmaktadır. Çocuklarda ve turistlerde hastalık yapmasına rağmen genellikle sık görülmez. EHEC gelişmiş ülkelerde ishale neden olan en önemli *E.coli* suşudur. Başlıca hazır gıdalardan bulaşır ve ekonomik gelişmenin de önemli bir göstergesidir. Hazır gıdaların kullanılmadığı gelişmekte olan ülkelerde ishal etkeni olarak nadir görülür. Asemptomatik olarak barsaklarında taşıdıklarından, en önemli kaynak sığırlardır. Etin hazırlanması sırasında kontaminasyon olur ve tam olarak pişirilmeyen etin yenmesiyle hastalık gelişir (37,60,108,125).

Patogenez: Bahsedilen organizmaların hepsi kolonize olduktan sonra hastalık yaparlar. ETEC, EPEC, EAggEC ve DAEC özellikle ince barsağa yerleşirlerken EİEC ve EHEC kalın barsağı tutar. Patogenezde (1)inokulum miktarı, (2)kolonizasyon, (3)enterotoksin üretimi ve (4)invazivlik rol oynar (37,108).

1. Bakteriler daha ilerideki bölgelere yerleşebilmek için önce midenin asit ortamını aşmak zorundadır. ETEC ve EPEC genç erişkin gönüllülerde 10^8 - 10^{10} gibi yüksek sayıda bakteri ile hastalık oluşturabilmektedir. Ancak doğal olarak alınan enfeksiyonlarda hastalık oluşturan bakteri sayısı olasılıkla daha azdır. Midenin asit sekresyonu azalmış olan hastalarda daha az sayıda bakteri ile enfeksiyon oluşabileceği için hastalık riski daha yüksektir. Benzerlikleri olmasına rağmen gönüllülerde enfeksiyon oluşturacak EİEC dozu *Shigella*'dan daha fazladır. Bu durum *Shigella*'nın bazı virulans faktörlerinin EİEC'de bulunmadığını düşündürmektedir. EAggEC ve DAEC'nin enfektif dozları ile ilgili yeterli veri yoktur (37,108).

2. İnce barsaktaki kalıcı flora 10^3 bakteri/g doku kadar az olduğu için burada kolonizasyon için normal floranın kaybı gerekli değildir. ETEC pilusları sayesinde ince barsak hücre yüzeyindeki reseptörlere yapıştıktan sonra çoğalır. EPEC demet oluşturan piluslar sayesinde ince barsakta yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. EİEC ve EHEC'nin kalın barsakta nasıl yerleştiği henüz ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Dışkının her gramında 10^{9-11} bakteri bulunmaktadır ve EİEC ile EHEC kolonize olabilmek için bu bakterilerle yarışmaya girer. EHEC muhtemelen önemli bir virulans faktörü olan fimbrialarıyla kalın barsak mukozasına yapışır. EAggEC ve DAEC için de fimbria ve yapışma şekli belirlenmiştir ancak kolonizasyonun gerçek süreci hakkındaki bilgi çok azdır (37,108).

3. ETEC doğrudan ishale yol açan LT ve ST üretir. LT yapısal ve antijenik yönlerden kolera toksinine çok benzer ve aynı mekanizma ile sıvı kaybına yol açar. LT'nin B altbirimi

gangliozit G_{M1}'e yapıştıktan sonra, A altbirimi membrana girip adenilat siklazı aktive eder ve hücre içinde cAMP artar. Yüksek miktardaki cAMP kript hücrelerinden Cl⁻ sekresyonunu artırır, villüs hücrelerinden nötral NaCl absorpsiyonunu önler. Enterotoksinin bağlanması irreversibl olduğu için toksinin fizyolojik etkisi bu hücrelerin normal yaşam süresi kadar, yani 2-3 gün sürer. ST'in bağlanması reversibldır. Guanilat siklazı uyararak hücre içinde cGMP miktarını artırır ve LT'in yaptığına benzer şekilde sekresyon ve absorpsiyon değişikliklerine yol açar. EHEC Shiga benzeri toksini ile protein sentezini inhibe eder ve A altbiriminin hücrede 60 S ribozoma bağlanması sonucu hücre ölümüne neden olur. Toksinin mukoza hücrelerinin yanı sıra kan dolaşımına geçerek endotelial hücreleri de öldürdüğü ve böylece HÜS'u başlattığına dair kanıtlar vardır. EPEC, EİEC ve DAEC'de enterotoksin belirlenmemiştir. EAggEC'nin bazı suşlarının ürettiği küçük ısıya dayanıklı enterotoksinin (EAST1) ishal patogenezindeki önemi bilinmemektedir (37,108).

4. EİEC *Shigella*'ya benzer şekilde kalın barsak mukoza hücrelerine invazyon yaparak ishale yol açar. Dış membran invazyon proteinlerinin bir kısmı *Shigella*'da bulunanlar ile aynı olup büyük plazmit üzerinde taşınarak bu proteinleri kodlayan genler *Shigella*'da bulunanların homologudur (37,108).

Histopatoloji: ETEC ince barsak mukoza hücrelerinde hasara yol açmaz, histopatolojik olarak goblet hücrelerinden mukus salgınımı ve lamina propriada ödem saptanır. EPEC hücrelere invaze olmadan ve inflamatuvar yanıt oluşturmada ince barsağın mikrovillüslerinin fırçamsı kenarını bozar. Ancak bir araştırmada barsak epitel hücrelerinde dökülme, kriptlerde hiperplazi ve villüs atrofi bulguları bildirilmiştir. EİEC *Shigella*'yla aynı şekilde kalın barsak mukoza hücrelerini işgal ederek belirgin inflamasyona neden olur. EHEC, EPEC'nin ince barsak mukoza hücrelerine yapıştığı gibi, kalın barsak mukoza hücrelerine yapışarak etkisini gösterir, invazyon ve inflamasyon bulgusu yoktur. Hücre hasarı ve ölümü, olasılıkla doğrudan Shiga benzeri toksinin etkisiyledir. EAggEC ve DAEC enfeksiyonu sonucu barsakta oluşan histopatolojik değişiklikler hakkında bilgi yoktur (108,112).

Klinik: İshal yapan tüm *E.coli* suşları patojenik mekanizmalarına uygun şekilde akut ishali sendromlara yol açarlar. *E.coli* enfeksiyonları genellikle sadece bir kaç gün sürer. Kendisini sınırlayıcı özelliği olasılıkla sindirim kanalındaki salgısal immünglobulinlerin artışı sonucu kolonizasyonun azalmasına bağlıdır. ETEC'ye bağlı ishalin özelliği inflamatuvar hücre içermeyen, bol miktarda, çok sulu dışkıdır. Aşırı sıvı kaybı koleradaki kadar ağır dehidratasyon ile sonuçlanabilir. Hastada genellikle ateş ve şiddetli karın krampları yoktur. Hastalık süresi ortalama 2-4 gün olup, daha az olarak 7-10 güne uzayabilir. İshale eşlik eden ya da geç

dönemde gelişen HÜS ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) bildirilmiştir. EPEC'ye bağlı ishal yukarıda tanımlanana benzemekle birlikte dışkı miktarı genellikle daha azdır ve daha kısa sürer. Fakat enfeksiyon persistan olabilir ve tedavi edilmezse 2 haftadan uzun sürebilir. EİEC'ye bağlı ishal şigelloza benzer. Ateş, karın ağrısı, tenezm, inflamatuvar hücre ve bazen kan içeren sık dışkılama vardır. Genellikle diğer *E.coli* ishallerinden daha uzun, ortalama 7-10 gün sürer. EHEC hemorajik kolit şeklinde özel bir klinik tabloya yol açar. Hastalığın başlangıcında 1 gün kadar süren sulu ishal olur. Bunu kanlı, sulu, inflamatuvar hücre içermeyen ishal izler. Bu dönem 2-4 gün sürer ve hastada ateş yoktur. Hastaların %10'unda, iyileşme döneminde veya iyileştikten sonraki birkaç gün içinde HÜS gelişebilir ve ölümlerle sonuçlanabilir. EAggEC ve DAEC enfeksiyonlarında klinik tablo henüz yeterince belirlenememiştir. Bu etkenlerin küçük çocuklardaki persistan ishallerde bulunmasına rağmen akut ishallerde görülmemesinin nedeni anlaşılamamıştır (37,84,108).

Tanı: Hastanın klinik tablosu ve dışkının özellikleri etken organizma hakkında fikir verir. Kesin tanı organizmanın dışkıdan izole edilmesine dayanır. Bütün *E.coli* suşları serotiplendirmeye ya da gen dizilimlerinin belirlenmesiyle identifiye edilebilir. Gen dizilimleri DNA problemleri kullanılarak veya PCR yöntemiyle saptanır. Laboratuvar da sadece EHEC'nin O157:H7 serotipi rutin olarak aranmaktadır. H157 suşlarının tamamı enterohemorajik olmadığı için hem O hem de H antijeni belirlenir (22,37,80,108).

ETEC'nin enterotoksini, EHEC'nin Shiga benzeri toksini ve EAggEC'nin EAST1'i araştırılabilir. Doku kültürü, hayvan modeli veya immünolojik yöntemlerle toksinin kendisi ya da moleküler yöntemlerle toksin üretimini kodlayan genler belirlenebilir. EİEC için hayvanda invazyonu gösteren Sereny testine benzer bir deney yapılmaktadır. EPEC, EAggEC ve DAEC doku kültür hücrelerindeki yapışma paternleriyle tanımlanabilir (18,37,108).

Retrospektif serolojik tanı yararlı değildir. Zira serumda antikor yükselmesi düzenli değildir. Ancak EHEC O157:H7 olgularında iyileştikten sonra serumda Shiga benzeri toksine ve O157 lipopolisakkarite karşı oluşmuş antikorlar gösterilebilir (37,108).

Tedavi: Kaybedilen sıvının yerine konması en temel yaklaşımdır. Spesifik antimikrobiyal tedavi ancak belirli durumlarda etkilidir. Bu durum için başta gelen örnek turist ishalinin tedavisidir. Trimetoprim-sulfametoksazol, norfloksasin veya siprofloksasin bu amaçla verilebilir. Doksisiklin daha önceleri kullanılabildiği halde gelişmiş olan direnç nedeniyle bugün kullanılamamaktadır. Turist ishali dışındaki ETEC ishallerinde antibiyotik verilmez. EPEC ile oluşmuş akut veya persistan ishallerde ise antibiyotik yararlıdır. Bir çok suş birden fazla antibiyotiğe dirençli olduğu için tedavi antibiyotik duyarlılığına göre yapılmalıdır. EİEC

olgularında antibiyotik kullanımına yönelik çalışmalar olmadığı halde antibiyotik tedavisinin *Shigella*'dakine benzer şekilde yararlı olacağı düşünülmektedir. EHEC'ye bağlı hemorajik enterokolitlerde antibiyotik tedavisinin yararı gösterilememiştir. Hatta bu hastalarda antibiyotik verilmesinin bilinmeyen bir mekanizma ile HÜS gelişmesinde predispozisyon yarattığı yolunda kanıtlar vardır. EAggEC ve DAEC ishallerinde antibiyotik kullanımı hakkında veri yoktur. Motiliteyi azaltan ilaçlar kontrendikedir (37,108).

Korunma: Suların temizliğinin ve sanitasyonun sağlanması, eğitimle kişisel hijyen kurallarının uygulanmasının sağlanması bulaşmayı önlemekte etkilidir. Et işleme tekniklerinin geliştirilmesi EHEC yayılımını önlenmesinde önem taşır. Yalnızca ETEC'ye bağlı turist ishali profilaktik antibiyotik endikedir. Gelişmekte olan ülkelere yapılan geziler sırasında 3 haftaya kadar verilmesi hastalık oranını %80-90 azaltmaktadır (37,70,108).

2.3.2.4. *Campylobacter* Türleri

Campylobacter türleri hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde gastrointestinal enfeksiyonların önemli bir nedenidir. *C.jejuni* ve *C.coli* birbiri ile çok yakınlık gösteren türlerdir. *Campylobacter*'ler ince, kıvrık veya spiral, gram negatif çomaklardır. Bir veya her iki ucundaki polar flajeli sayesinde hareketlidir. Ürerken %3-15 oksijene ihtiyaç duyarlar, yani mikroaerofildirler. *C.jejuni* en iyi 42°C'de, diğer türler en iyi 37°C'de ürerler. *C.jejuni* yavaş ürer. İzolasyon için kan kültürlerinin 2 hafta, dışkı kültürlerinin 72 saat bekletilmesi gerekebilir. Dışkı örneğinin birkaç saat gecikmesi söz konusu ise Cary-Blair gibi bir transport besiyeri kullanılabilir. *C.jejuni* suşlarının çoğu sefalotine dirençli olduğundan besiyerine sefalotin eklenmesi izolasyonu kolaylaştırdığı halde *C.fetus* ve diğer atipik türlerin üremesini inhibe eder. *Campylobacter* türleri için seçici besiyeri kullanıldığında 24-48 saat sonra gri, mukoid veya ıslak koloniler oluşur. Tipik koloni morfolojisi, Gram boyasıyla gram negatif, kıvrık çomakların görülmesi, oksidaz ve katalaz pozitifliği ile hareketlilik bakterinin *Campylobacter* olduğunu düşündüren özelliklerdir. *C.jejuni* ve *C.coli*'nin serotiplendirmesinde ısıya dayanıklı O antijeninin belirlenmesine dayanan Penner sistemi ile ısıya duyarlı H antijeninin belirlendiği Lior sistemi kullanılır. Penner sistemi ile 90'dan fazla, Lior sistemi ile 112 serotip belirlenmiştir. Her iki sistemde identifiye edilen *Campylobacter* türlerinin %90'ı insan ve insan dışındaki organizmalardan elde edilmiştir (6,7).

Epidemiyoloji: Dünyanın her yerinde ve bütün iklim koşullarında *Campylobacter* türleri izole edilebilmektedir. Ancak ishal etkeni olarak daha çok yaz sonu ve sonbahar başında saptanmaktadır. *Campylobacter* enfeksiyonlarının görüldüğü yaş grubu içinde ilk sırada bebekler, ikinci sırada genç erişkinler yer alır. *Campylobacter* enfeksiyonları semptomların

hafif seyretmesi ve bu etkenin rutin olarak araştırılmaması nedeniyle genellikle tanınmamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bakteri çevrede bulunmakta ve küçük çocuklarda hiperendemik olarak görülmektedir. 3 yaş üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde genellikle asemptomatik seyretmesi kazanılmış bağışıklığın koruyucu olduğunu düşündürmektedir. İnsidansı 5-40/100.000 arasında değişmektedir (6,7).

Gelişmiş ülkelerde başlıca bulaşma yolu tavuk tüketimidir. Çiğ süt içilmesi, su kaynaklarının kuş ve hayvan dışkılarıyla kirlenmesi, dış ülkelere seyahat, köpek ve kedi ile temasla da bulaşma olabilir. Nadir olarak insandan insana bulaşma bildirildiği halde bakımevlerinde, gıda hazırlanmasında çalışanlar ve sağlık görevlileri aracılığıyla bulaşma bildirilmemiştir (7,79).

Klinik Özellikler: *C.jejuni* ve *C.coli* enfeksiyonları semptomsuz enfeksiyondan fulminan sepsise kadar değişen bir yelpazede yer alır. Yapılan çalışmalar asemptomatik hastaların toplumdaki oranının % 50'ye kadar yükselebildiğini göstermektedir. Vaka-ölüm oranı 0,05/1000'dir (7).

C.jejuni ve *C.coli* enfeksiyonları diğer enterik patojenlerin yol açtığı tablodan ayırt edilemeyen bir gastroenterit özelliği taşır. Hastalık genellikle ani olarak karın ağrısı ve ishale başlar. Bazı hastalarda grip benzeri prodromal dönemde ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve baş dönmesi olabilir. Dışkılama sayısı günde 8-15 kez kadar fazla olabilir ve olguların yaklaşık yarısında ishal kanlıdır. Ender olarak ishal hafiftir ya da bulunmayabilir ve karın ağrısı akut apandisit ile karışabilir, bu nedenle bu hastalarda ekploratris laparotomi ve apendektomi yapılabilir. Bulantı sık olmakla birlikte kusma seyrekir. Hastaların %90'ından fazlasında sıcaklık hissi vardır. Hastaların çoğunda semptomlar 1 haftada düzelirken %20 olguda hastalık uzar veya relaps gösterebilir. Nadiren hafif, kronik ishal aylarca sürebilir (6,7).

Hastalığa ait muayene ve laboratuvar bulguları diğer enterik patojenlerin oluşturduğu bulgulara benzer. Hastaların 2/3'ünde 37,5°C üzerinde ateş görülür, fakat 40°C üzerine çıkmaz. Olguların %75'inde dışkıda lökosit, %50'sinde gizli kan bulunur. Sigmoidoskopik incelemede diffüz kolonik inflamasyon vardır ve inflamatuvar barsak hastalığının erken dönemi ile karışabilir. Kanda lökosit sayısı hafif yükselebilir. Genellikle karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler ve hematokrit gibi diğer laboratuvar bulguları normal olduğu halde akut hepatit tablosu ile seyreden bir olgu da bildirilmiştir (6,7,78).

Nadiren ortaya çıkan lokal ve sistemik komplikasyonlar invazyon sonucudur. Gastrointestinal hemoraji, pankreatit, obstrüktif hepatit, sirozlu hastalarda spontan bakteriyel peritonit görülebilir. Gebelerde hastalık genellikle hafif geçer, fakat hasta üçüncü trimesterde ise

yenidoğanda sepsis ve ölüme yol açabilir. Sistemik yayılım sonucu bakteriyemi, menenjit, pürülan artrit gelişebilir. Postenfeksiyöz komplikasyonlarından en önemlisi Guillain-Barré sendromudur. 2000-5000 olguda bir, nadir görülmesine rağmen irreversibl nörolojik hasara yol açabilir. *Campylobacter* yüzeyindeki yapılarla periferik sinirdeki glikolipit ve miyeline karşı çapraz reaktivite gösteren antikorlar bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Diğer bir postenfeksiyöz komplikasyon olan reaktif artrit gelişen hastaların büyük bölümü HLA B27 fenotipini taşımaktadır (6,7).

Patogenez ve İmmünite: Mikroorganizmanın hareketini sağlayan flajel, bakterinin intestinal epitele girerek çoğalmasını sağlar. Virulans bakterinin flajelinin aktivitesine bağlıdır. İnkübasyon periyodu alınan organizmanın sayısına bağlıdır, fakat 1 gün ile 1 hafta arasında değişebilir. 500 kadar az organizma ile hastalık gelişebilir. Doğal ve deneysel enfeksiyonlarda serumda ve mukozada immün cevap gelişir. Serumda immunglobin A, M ve G yükselerek 2-4 hafta içinde pik yapar ve daha sonra hızla düşer (6,7).

Campylobacter'lere bağlı ishallerde enterotoksinlerin rol oynamadığı kesinleşmiştir. *C.jejuni* ince ve kalın barsaklarda akut inflamatuvar enterit yapar. İnflamasyon eksudatif ve hemorajik özellik taşıyabilir, beraberinde apendiks, mezenterik lenf nodları ve safra kesesi de tutulabilir. Histopatolojik olarak epitel hücre hasarı, ödem ve lamina propriada mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu görülebilir. Ülseratif kolitte görüldüğü gibi kript apseleri ve Crohn hastalığına benzer şekilde granülomlar yapabilir (6).

Tanı: Dışkı veya diğer örneklerden organizmanın izolasyonuna dayanır. Hastanede yatmayan hastalarda gelişen ishallerde *Campylobacter* kültürü yapılmalıdır. Dışkıda kan ve lökosit varlığı *C.jejuni* olasılığını artırır. İnflamatuvar barsak hastalığından şüphelenilen hastalarda *C.jejuni* ve diğer *Campylobacter* türleri için kültür yapılmalıdır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlerde ve kronik ishali olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda *Campylobacter* türleri araştırılmalıdır (6).

Tedavi: İlk yapılması gereken hastanın sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. *C.jejuni* bir çok antimikrobiyal ajana duyarlı olmakla birlikte bir çok hastada klinik tablo hafif olduğundan sadece istirahat ve rehidratasyon yeterlidir. Makrolidler *C.jejuni*'ye etkilidir. Bunlar arasında ucuz, güvenli ve uygulaması kolay olan eritromisin normal barsak florasını da çok az etkilediği için iyi bir seçenektir. Direnç gelişimi kinolonların kullanımını kısıtlamıştır. Yine de enterik patojenlerin büyük bir bölümüne etkili olmaları nedeniyle kinolonlar, klinik olarak birbirinden ayırt edilemeyen, organizmanın izole edilemediği ve bakteriyel olduğu düşünülen ishallerde kullanılabılır. Kinolonlara dirençli olgularda azitromisinin

oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. *C.jejuni* suşlarının %25'i tetrasiklinlere dirençlidir. Ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıkları değişkendir (6,7,79).

Korunma: *Campylobacter* enfeksiyonları tavuklarda çok yaygındır. Tavuk iyice piştikten sonra yenmelidir. Pastörize edilmemiş sütlerle de salgınlar görülebilir. Kişiden kişiye bulaşma sık olmamakla birlikte ishalli hastalık geçirenler gıda hazırlanmasında çalıştırılmamalıdır. Kişisel temizliğe dikkat edilmesi, özellikle ev hayvanı ile temas edenlerin yemek öncesinde ellerini yıkamaları gereklidir (6,7).

2.3.2.5. *Yersinia enterocolitica*

Y.enterocolitica insanda başlıca zoonoz şeklinde gastrointestinal sistem enfeksiyonu yapan gram negatif bir kokobasildir. Suşlarının virulansı biyotip ve serotipe bağlı olarak farklılık gösterir. Enterik patojenlerin izole edilebileceği bir çok besiyerinde ürer. Ancak, besiyerinde küçük koloni yaparak ürettiği için, özellikle dışkı gibi bir çok bakterinin bulunduğu örneklerde gözden kaçabilir. MacConkey besiyerinde yaptığı koloniler renksiz, iğne ucu kadar küçüktür. Hektoen enterik agarda ise sukrozu fermente ettiği için koliform bakterilere benzeyen somon rengi koloniler yapar. Cefsulodin-irgasan-novobiocin (CIN) agar kullanılması *Y.enterocolitica* izolasyonunu kolaylaştırır. Akut gastroenterit yapan klasik serotipler (O3,O5,27,O8,O9) besiyerinde kolayca ürer. Ancak salgın sırasında sürveyans için ve akut gastroenteritlerin iyileşme dönemlerinde, 4 hafta süreyle,soğukta (+4°C) zenginleştirme yöntemi kullanılarak bakterinin dışkıdan izolasyon şansı artırılabilir. Bu yöntemle izole edilen *Y.enterocolitica*'nın çoğu çevresel kaynaklıdır (serotip1A) ve virulan değildir. Bu nedenle bu izolatların serotip ve biyotipleri belirlenmelidir (23,117).

Y.enterocolitica biyotiplerinin belirlenmesi için 12 biyokimyasal reaksiyon geliştirilmiştir. Serolojik olarak da somatik O antijenlerine karşı tavşanlardan elde edilen antiserumlarla 57 serotipe ayrılır. Bakteriyofajlarla tiplendirme sayesinde sekonder otoimmün sekeller ve epidemiyolojik yayılım ile ilgili bilgiler sağlanmıştır (23,117).

1970'li yılların sonuna kadar *Y.enterocolitica* ile ilgili ilk yayımlar Avrupa, Güney Afrika, Japonya, ABD gibi ülkelerden yapıyor iken, bugün dünyanın her tarafından olgular bildirilmektedir. Enfeksiyon sıklığının pişmemiş veya az pişmiş domuz eti tüketimi ile arttığı öne sürülmüştür. Sporadik olgularda özel bir aracı gösterilemediği halde hasta ile temas, kontamine süt veya diğer gıdaların yenilmesi, kontamine kan transfüzyonu ana geçiş yolları olarak görünmektedir (117,124).

Patogenez: Patojen *Y.enterocolitica*'lar barsak lümeninde terminal ileumda Peyer plaklarının üzerinde çok sayıda bulunan M hücreleri aracılığıyla lamina propriaya geçerler.

Hayvan çalışmalarında ilk olarak Peyer plaklarını tutup, burada mikroapseler, epitelde ülserasyon, inflamatuvar reaksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Daha sonra enfeksiyon lenf nodlarına yayılır; medulla bölgesinde apse oluşumu sonucu gelişen karın ağrısı akut apandisit ile karışabilir. Çocuklarda kanlı, sulu ishal yapan inflamatuvar enterit tablosu gelişir. Genç erişkinlerde en sık akut terminal ileit ve mezenterik lenfadenit yapar. Biyotipe ve konağın durumuna bağlı olarak bakteriyemi ve organların tutulumu ortaya çıkabilir. *Y.enterocolitica*'nın süpüratif olmayan sekelleri arasında poliartiküler artrit ve eritema nodozum bulunur ve sıklıkla HLA B27 varlığı ile birliktedir. Geç komplikasyon olarak Reiter sendromu, miyokardit ve glomerülonefrit de bildirilmiştir (23,77).

Avrupa'da *Y.enterocolitica* serotip O3, faj tipi 8 ve serotip O9 en sık izole edilen yersinyoz etkenleri olup beraberinde reaktif artrit ve diğer sekonder sekele oranı fazladır. Kanada ve Güney Afrika'da önde gelen serotip O3, faj tipi 9B ve 9A ise sekonder sekele yol açmamaktadır (23).

Ülkemizde ve ılıman iklime sahip ülkelerde yapılan çalışmalarda çocukluk çağı gastroenteritlerinde %1-2, erişkinlerde ise genellikle daha düşük oranlarda bildirilmektedir. Soğuk iklimde bulunan ülkelerde insidans daha yüksektir ve Belçika'da gerçekleştirilen bir sürveyans programında son yıllarda insidansın giderek arttığı görülmüştür (71,124).

Virulans Faktörleri: *Y.enterocolitica* plazmit ve kromozom tarafından kodlanan virulans determinantlarına sahiptir. Plazmit tarafından sentezlenenler sıcaklık kontrolü altındadır. En iyi 37°C'de eksprese edilirler ve 25°C'de kopya sayısı azalır. Su veya yiyecek gibi cansız bir rezervuardan alınan bakterinin, konağın sıcaklığına (37°C) uyumu sonucu bir çok virulans determinantı ortaya çıkar. Bunlar polimorfonükleer lökositlerin fagositozuna, makrofajların hücre içinde öldürme mekanizmalarına ve serumun bakterisidal aktivitesine karşı bakteriye direnç kazandırır. Kromozom tarafından kodlanan determinantlar invazin adı verilen bir dış membran proteininin üretiminde rol oynar. İnvazinin konak hücreye bağlanması hücrenin zarında değişiklik yapar ve bakterinin hücre içine girişini sağlar. İnvazin en iyi 25°C'de üretilir, böylece dış ortamdan alınan bakterinin kolonizasyonu kolaylaşır (23,77).

Klinik: Gastrointestinal yersinyoz daha çok bebek ve çocuklarda görülür. 3-7 gün süren inkübasyon periyodundan sonra ateş, karın ağrısı, kanlı mukuslu ishal gelişir. Dışkıda lökosit vardır. Akut mezenterik adenit, reaktif poliartrit, eritema nodozum, eritema multiforme ve sistemik enfeksiyon diğer klinik şekillerdir (117).

Tedavi: Çalışmalar en etkili ilaçların kinolonlar olduğunu göstermiştir. *Y.enterocolitica* in vitro olarak trimetoprim-sulfametoksazole, üçüncü kuşak sefalosporinlere, aminoglikozitlere,

imipenem ve aztreonam da duyarlıdır. Bazı *Y. enterocolitica* suşları β -laktamaz yaparak penisilin türevleri ve birinci kuşak sefalosporinleri inaktif edebilmektedir. Bakteri antibiyotiklere duyarlı olduğu halde tedavi verilmesi konusunda hala görüş birliği yoktur. Tedavi verilmeyen çocuklarda şikayetlerin düzelmesi 14 gün sürmektedir. Bir çalışmada tedavinin düzelmeyi çabuklaştırmadığı, hatta bakterinin eradikasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada tedaviye geç dönemde başlanması nedeniyle erken tedavi verilmesinin etkileri farklı olabilir (23).

2.3.2.6. *Vibrio cholerae* ve diğer vibriyo türleri

Kolera sağlıklı bir insanı saatler içinde dehidratasyona uğratıp şoka yol açacak kadar fazla miktarda sıvı kaybına neden olan, ishalli bir hastalıktır. *Vibrio cholerae*'nin enterotoksijenik suşları olan serogrup O1 ve O139 tarafından oluşturulur. Diğer serogruplar (örneğin serogrup O2 ve O138) ve toksin yapmayan suşlar (serogrup O1 ve O 139 dahil) sporadik olarak hastalık oluşturabilirler fakat hiç bir zaman epidemi oluşturmazlar (5,109).

Kolera endemik bölgede yaşayan, yakın zamanda (1 hafta içinde) bu bölgeye seyahat eden veya bu bölgeden çıkarılan kontamine deniz ürünlerini yiyen kişilerde gelişir. *V. cholerae* nemli ortamda bekleyen dışkı içinde uzun süre dayanır fakat dışkının laboratuvara ulaşması bir kaç saatten uzun sürecek ise Cary-Blair besiyeri kullanılmalıdır. Dışkı thiosulfate-citrate bile salt sucrose (TCBS) agara ekilmelidir. Bu besiyeri normal dışkı florasını inhibe ederken vibrioların üremesini kolaylaştırır. Ayrıca dışkı örneği, vibrioları seçerek üremelerini artıran yüksek pH'lı zenginleştirme besiyeri alkalen peptonlu suya inoküle edilip, 6 saat beklendikten sonra TCBS besiyerine ekilebilir. *V. cholerae* TCBS besiyerinde sarı, düz koloniler yapar. Bakteri kısa, kıvrık çomak şeklindedir. Tek polar flajeli vardır. Oksidaz pozitif kolonilerin O1 ve O139 antiserumları ile karşılaştırıldığında aglütinasyon vermesiyle identifiye edilir. TCBS besiyerinden alınan koloniler antiserumlarla atipik reaksiyon verebileceği için aglütinasyon selektif olmayan nutrient veya triptikaz soya buyyonuna pasaj yaptıktan sonra da tekrarlanmalıdır (5,109).

Epidemiyoloji: Kolera kontamine su veya yiyeceklerin alınması ile bulaşır. Genellikle su ve hijyen şartlarının kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerin bir sorunudur. Doğadaki rezervuarları deniz kabukluları ve su kaynakları olduğundan, özellikle ABD'deki olgularda deniz yiyecekleri rol oynamaktadır. Daha önce koleraya yakalanmamış kişilerde hastalığa yol açar. Hipoklorhidri, antasidler ve gastrik rezeksiyon, kolera gelişmesini kolaylaştıran risk faktörleridir. Bilinmeyen nedenlere bağlı olarak el Tor suşu kan grubu O olanlarda diğer kan gruplarına sahip kişilerden fazla hastalık oluşturmaktadır. Anne sütü hastalıktan koruyucudur

ancak bakımevlerinde kalan çocuklar hastalığa daha az maruz kalmaktadırlar (83,91,109).

Kolera Hindistan yarımadasında endemiktir. 1817'de kolonileşme sırasında Avrupa'ya yayılmış, daha sonra pandemi yapmıştır. En son 7. pandemi 1961'de Endonezya'da başlamıştır ve halen sürmektedir. 1992'de yeni bir serogrup olan *V.cholerae* O139 ile Bangladeş'te epidemi başlamış ve serogruplar arasında çapraz koruyuculuk olmadığından kolayca yayılmıştır. Türkiye'de 1911-1917 yılları arasında 10 salgın gelişmiş, 1947,1970, 1986, 1988, 1992 ve 1994 yıllarında küçük çaplı epidemiler alınan tedbirler sayesinde önlenmiştir (5,49,122).

V.cholerae serogrup O1, Ogawa ve Inaba olarak iki serotipe, klasik ve el Tor şeklinde iki biyotipe ayrılır. 1961'de el Tor suşu yedinci pandemiye yapana kadar klasik suş hakimdi. Günümüzde klasik suşlar sadece güney Bangladeş'te, fakat el Tor suşları Asya, Afrika, Güney Amerika'da yaygın olarak bulunmaktadır. Epidemi yapan suşlar güçlü bir enterotoksin üretirler (83,109).

Epidemiler arasında bir çok bölgede olgular tamamen kaybolur ve bu dönemde bakteri su yüzeylerinden üretilmez. *V.cholerae* ve diğer vibriyoların yaşayan fakat rutin olarak kullanılan kültürlerde üremeyen, metabolizasyonu yavaş bir forma dönüştüğü ortaya çıkmıştır. Bazı koşullarda bakteri yeniden normal formuna dönebilmektedir (91).

Patogenez: Mide asidini geçmek için yeterli sayıda alınan bakteri ince barsak hücrelerinde kolonizasyon pilileri aracılığıyla kolonize olur ve toksin salgılar. Toksin bir aktif (A) altbirimini çevreleyen beş tane bağlayıcı (B) altbirimden meydana gelir. B mukoza hücrelerindeki G_{M1} ganglioit reseptörüne bağlanarak A'nın hücre içine girişini kolaylaştırır. A altbirimi hücre içinde adenilat siklazı uyararak, hücre içinde cAMP'yi artırır. Bunun sonucunda Na^+ Emilimi bozulur, Cl^- ve su sekresyonu ortaya çıkar (91).

Koleranın patogenezini ve komplikasyonlarında rol oynayan en önemli faktörler dışkı ile atılan sıvının biyokimyasal özellikleri ve miktarıdır. Kolerada dışkı yüksek miktarda sodyum ve bikarbonat, az oranda (serumla eşit) potasyum içerir. Aşırı miktarda sıvı kaybı dehidratasyon, hipovolemi, hemokonsantrasyon, potasyumda azalma ve metabolik asidoza yol açar (109).

Klinik: Kolera asemptomatik hastalıktan, çok şiddetli ishale kadar değişen klinik tablolar oluşturabilir. Şiddetli ishalde dışkı kansız, mukussuz, pirinç suyu şeklindedir. Sıvı kaybı, çok sağlıklı bir kişinin saatler içinde ölümüne yol açacak kadar fazla olabilir. Ağır hastalarda bulantı, kusma ve kas krampları eşlik eder. Sıvı kaybı sürerse dehidratasyon ilerler, nabız zayıflar, kan basıncı ölçülemeyecek kadar düşer, bilinç bozulur, koma gelişir. Metabolik asidoza bağlı olarak hiperventilasyon sıktır (91,109).

Tanı: Endemik bölgede yaşayan veya oraya seyahat eden hastalarda şiddetli ve sulu ishal geliştiğinde koleradan şüphelenilmelidir. Patojen, dışkıının TCBS besiyerine ekilmesiyle izole edilir. Epidemi sırasında kolera semptomlarıyla başvuran bütün olguların kültürle doğrulanması gerekli değildir. Ancak epidemilerde, bakterinin antibiyotiğe duyarlılığı değişebilir, bu nedenle sistematik olarak kültür yapılmasına devam edilmelidir. Vibriolara karşı oluşmuş antikorların akut ve konvalesan dönemlerde dört kat yükselmesi tanı koydurucudur (5,109).

Tedavi: Tedavi rehidratasyon ve antibiyotik uygulamasından oluşur. Bunlar içinde en önemlisi rehidratasyondur, çünkü antibiyotik verilmeyen hastalar kaybettikleri sıvının yerine konulması ile yaşatılabilirler. İlk yapılacak şey, hastanın dehidratasyon derecesinin belirlenmesidir (Tablo II). Hastalar genellikle dehidrate olmamış, orta derecede dehidrate ve ileri derecede dehidrate olarak sınıflandırılırlar. İleri derecede dehidrate hastalarda sıvı eksikliğini kapatmak üzere, Ringer laktat veya diğer polielektrolit solüsyonları intravenöz yoldan hızlı bir şekilde (2-4 saat içinde) verilir. Bu amaçla geniş çaplı iğneler kullanılır. İleri derecede dehidrate hastalar vücut ağırlıklarının %10'unu kaybetmiş kabul edilirler ve verilecek sıvı miktarı bu şekilde hesaplanır. Aynı şekilde, orta derecede dehidrate hastalara verilecek sıvı miktarı vücut ağırlığının %7,5'u olacak şekilde yerine konur. Dehidrate olmamış hastalar için hayati tehlike yoktur; ancak hasta vücut ağırlığının %5'ini kaybedene kadar dehidratasyon bulguları ortaya çıkmaz. Bu nedenle, bu hastaların ağırlıklarının %5'i kadar oral rehidratasyon sıvısı almaları sağlanmalıdır. Antimikrobiyal tedavide 3 gün süre ile doksisiklin 2x200mg, tetrasiklin 3x500mg, furazolidon 3x100mg, trimetoprim-sulfametoksazol (160mg/800mg) 2x1 tablet veya siprofloksasin 2x250mg kullanılabilir (5,109).

Tablo II. Dehidratasyonu klinik olarak belirlemek için kullanılan kriterler.

Belirti veya bulgu	Dehidratasyon yok	Orta derecede dehidratasyon	Aşırı dehidratasyon
Bilinç düzeyi	Normal uyarılabilir	Huzursuz, letarjik	Aşırı uykulu, komada
Gözler	Normal	Yumuşak	Çökmüş
Gözyaşı (Çocuklarda)	Var	Yok	Yok
Müköz membranlar	Nemli	Kuru	Aşırı kuru
Suyu içmesi	Normal	İstekli içiyor	İçemiyor
Cilt turgoru	Normal	Eski halini alışı yavaş	Eski halini alışı çok yavaş

Komplikasyonlar: Rehidratasyon yetersiz kalırsa böbrek yetmezliği (akut tübüler nekroz), replasman sırasında yeterli potasyum verilmezse hipokalemi, daha sık olarak %0,9'luk NaCl ile oluşmak üzere intravenöz sıvı tedavisi sırasında pulmoner ödem ve hipoglisemi

görülebılır. Barsaktan sekrete edilen sıvı dışarı atılmayarak barsakta kalabilir. Kolera sicca adı verilen bu tabloda hastada dışkı ile sıvı kaybı fazla olmamasına rağmen abdominal distansiyon ve şok gelişebilir. Gebelerde plasental dolaşım yetersizliği sonucu düşük ve erken doğumlar olabilir (109).

Korunma: Hastalığın önlenmesi için su temizliği ve sulama siteminin düzeltilmesi temel prensip olmalıdır. Kolera bölgelerine gidenler kaynamış ya da şişelenmiş su içmeli, yüksek riskli yiyeceklerden, açıkta satılan içeceklerden kaçınmalı ve buz kullanmamalıdır. Avrupa'da bulunan oral aşı endemik bölgelere seyahat edenlere önerilir. Öldürülmüş ve canlı attenüe olarak hazırlanan aşılardan her ikisi de güvenlidir ve yüksek oranda yıllarca süren koruyuculuk sağlarlar. Profilaktik olarak antibiyotik kullanılabilir (91,109).

Diğer vibriyo türleri: O1 dışındaki *V.cholerae* suşları, *V.parahaemolyticus*, *V.mimicus*, *V.fluvialis*, *V.furnissii*, *V.hollisae* çoğunlukla su ürünleri ile bulaşan, ancak kolera kadar şiddetli dehidratasyona yol açmayan ishal oluştururlar. Uygun koşullarda saklanmayan gıdalarda üreyerek sayıca çoğalabilirler. Epidemiler yapmazlar ancak çok daha yaygın ishal nedenidirler. Özellikle *Vibrio parahaemolyticus* Japonya'da en sık ishal etkenidir. Şüpheli olguların dışkılarından TCBS besiyerine ekilmesiyle izole edilebilirler. Tedavi prensipleri koleraya benzer (33,109).

2.3.3. Protozoonlar

2.3.3.1. *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica pseudopod yapan, flajelsiz bir protozoondur. Yaşam döngüsü enfektif kist ve invaziv trofozoit şekillerini içerir. Kitin tabaka ile kaplı olan kist çevre koşullarına dirençlidir, nemli ortamlarda 1 aya kadar canlı kalabilir. Mide asidine maruz kalan kist hareketli trofozoid haline dönüşür ve kalın barsağa yerleşir. Olguların büyük çoğunluğunda hastalık asemptomatiktir ve trofozoitler barsakta zararsız kommensaller halinde bakterileri ve eritrositleri fagosite ederler. Daha sonra tam olarak anlaşılamayan bir nedenle trofozoit kiste dönüşür. Hastaların %10'dan azında trofozoitler ya kolona invaze olarak amipli dizanteriye yol açarlar, ya da kan dolaşımına girerek uzak bir organda, en çok karaciğerde apse oluştururlar. Dizanteride dışkıyla çok sayıda trofozoit atıldığı halde bunlar dış ortamda yaşayamazlar (102,105).

Epidemiyoloji: Bütün dünyada insanların yaklaşık %10'u *E.histolytica* ile enfektidir. Gelişmiş toplumlarda bu oran %5 olmakla birlikte homoseksüel hastalarda %30'a ulaşmaktadır. Yeni göç etmiş kişiler, bakımevlerinde yaşayanlar ve homoseksüeller risk

altındadırlar. Bulaşma fekal-oral yolla olur. Mikroorganizma diğer primatlarda da bulunduğu halde başlıca rezervuar insandır ve asemptomatik taşıyıcılar günde 15 milyon kist çıkarırlar. Atipik olarak kolon irrigasyonu sırasında ve ithal sularla geçiş bildirilmiştir (102,105).

E.histolytica enfeksiyonunda konak-parazit ilişkisinin hastalığın şiddetine etkisi henüz kesinleşmemiştir. Gebelerde, bebeklerde, kortikosteroid kullananlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirildiği halde, epidemiyolojik ve genetik çalışmalar enfeksiyon için en önemli faktörün etken olan suşun virulans özellikleri olduğunu düşündürmektedir (102,105).

İlk olarak 1925'te morfolojik olarak birbiri ile eş, invazyon yeteneği olan *E.histolytica* ve olmayan *E.dispar* adı verilen iki suşun varlığı öne sürülmüştür. Asemptomatik taşıyıcılarla koliti ve karaciğer apsesi olan hastalardan izole edilen amip izolatlarında farklı izoenzim paternlerinin (zimodem) gösterilmesi bu çalışmaların dönüm noktası olmuştur. *E.dispar*'ın immünsuprese bireylerde bile hastalık yapmaz. Uzun süreli takiplerde patojenik zimodemleri asemptomatik olarak taşıyan bireylerin sadece %10'u 1 yıl içinde invaziv amebiyazis geçirmişlerdir. İnvaziv olan ve olmayan amiplerde yüzey antijenlerinin, ribozomal RNA dizilimlerinin ve bir çok genin farklı olduğu da saptanmıştır (9,102,105).

Patogenez: *E.histolytica*'nın invazyonu bir kaç basamaktan oluşur: Tutunma, kalın barsağa invazyon için ekstrasellüler matriksin bozulması, konak hücrelerinin öldürülmesi ve immünitenin yerel ve sistemik birimlerinden kurtulma. Kolon müsinlerine, bakterilere ve konak epiteline, galaktoza ve N-asetil-D-galaktozamine(Gal/GalNAc) özgül lektin aracılığıyla yapışır. *E.dispar*'ın ürettiği lektinde epitop farklılıkları bulunmuştur (102,105).

Konak hücrelerinin ölümü amip trofozoitlerinin Gal/GalNAc lektini ile temas sonucunda meydana gelir. Yüzeyinde Gal/GalNAc taşımayan hücreler yapışma ve sitolize dirençlidir, ayrıca Gal/GalNAc ve lektinin inhibisyonu konak hücrenin harabiyetini önler. Lektinin virulans faktörü olduğu genetik araştırmalarla da kanıtlanmıştır. Trofozoitler konak hücrelerdeki apoptozis mekanizmalarını indükleyerek bu hücrelerin ölümüne yol açarlar. Parazit doğal bağışıklığın kompleman yoluyla oluşturduğu yıkımdan lektin sayesinde kurtulur (102,105).

Klinik: *E.histolytica* enfeksiyonu en sık asemptomatik taşıyıcılık şeklinde görülür. Biyopsilerinde invaziv hastalık bulgusu olmayan asemptomatik hastalarda kistin atılması genellikle 5 ayda sona erer. Ancak toplum sağlığı için risk oluşturmaları nedeniyle uzun süre asemptomatik olarak *E.histolytica* taşıyan hastaların belirlenmeleri gereklidir. Bu hastaların tanısında serolojik testler kullanılabilir (102,105).

Amip koliti ani karın ağrısı, sık dışkılama ile başlar. Dışkı kanlı, mukuslu ve çok

suludur. Tablo ağırlaşmadan önceki 1-2 hafta içinde hastanın dikkatini çekmeyen tarzda ishal, tenezm ve bel ağrısı olabilir. Ateş olağan değildir. Hastaların %80'inden fazlası karında hassasiyetten yakınır. Nadir rastlanan ve daha çok çocuklarda ortaya çıkan fulminan seyrinde kanlı ishal ve ateşle birlikte giderek şiddetlenen abdominal hassasiyet vardır. Bu olguların %60'ından fazlasında kolonda nekroz saptanabilir. Hastaların %1'den azında ameboma gelişir. Hastada abdominal kitle ve radyolojik olarak elma içi şeklindeki lezyon karsinomayı düşündürse de seroloji ve biyopsi ameboma tanısını koydurur (2,102).

İntestinal amebiyazisin en sık komplikasyonu peritonittir. Anüste ve kolonda kanama ve darlık, komşuluk yoluyla yayılım sonucu ağırlı, perianal kutanöz amebiyazis gelişebilir. İnvaziv amebiyazisin en sık komplikasyonu olarak karaciğerde amip absesi, ikinci sırada periton tutulumu görülür. Daha seyrek olarak perikardiyal, serebral ve genitoüriner amebiyazis de gelişebilir. Karaciğerde amip absesinin en sık komplikasyonu da akciğer ve plevra tutulumudur ve bu olguların %10-20'sinde saptanır (2, 102,105).

Tanı: *E.histolytica* kistleri veya trofozoitlerinin görülmesi tanıyı koydurur. Taze dışkıdan veya kalın barsaktaki ülserin kenarından alınan kazıntıdan hazırlanan preparatın incelenmesi en iyi yöntemdir. Trofozoitler kuruluk, su, idrar, baryum ve bazı antibiyotiklerle hızla ölürler. Kistler aralıklı olarak çıkarıldığı için, en az üç dışkı örneğinin konsantrasyon yöntemi kullanılarak trikrom veya demir-hematoksilen boyalarıyla boyanması önerilir. Amip için kültür, standart dışkı muayenesine göre daha duyarlı olmakla birlikte bir çok laboratuvar da yapılmamaktadır. Karaciğerin amip absesinden aspire edilen örnekte apse kapsülünün parçası bulunmadıkça trofozoit görülmesi güçtür. *E.histolytica* ile *E.dispar* kistleri mikroskopik olarak birbirinden ayıramaz. Dışkıda *E.histolytica* antijenini belirlemeye yönelik ELISA testinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir (63,102,105).

İnvaziv amebiyazis tanısında seroloji yararlıdır. En sık kullanılan yöntemler ELISA, indirekt hemagglütinasyon, agar jel difüzyon ve karşıt akımlı immün elektroforezdir ve invaziv amebiyazisi olan hastaların %90'ında iki hafta içinde bu test sonuçları pozitifleşir. Tedavinin etkili olmasına rağmen antikor titresinin uzun yıllar yüksek kalabilmesi nedeniyle akut amebiyazis tanısında indirekt hemagglütinasyon yöntemi problem yaratabilir. Diğer yöntemler kullanıldığında antikor titreleri aylar içinde negatifleştiği için bu yöntemle alınan pozitif sonuçlar hemen her zaman akut hastalığı gösterir. Karaciğerde amip absesi bulunan olguların 3/4'ünde lökositoz, yaklaşık yarısında transaminaz değerlerinde yükselme saptanır. Bu hastalarda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yararlı olabilir (63,102,105).

Tedavi: İnvaziv amebiyaziste imidazoller seçilecek ilaçların başında gelir. Metronidazol oral alındığında iyi emilir ve intravenöz olarak da uygulanabilir. Amip koliti veya apsesinde günde 3 kez 750 mg (10 mg/kg), 5-10 gün süreyle verilir. Tedavide metronidazol, ornidazol veya tinidazol 2 g/gün tek dozda kullanıldığında hastaların %80'inde etkili olmaktadır. Bazı yazarlar kullanım kolaylığı nedeniyle seknidazolü klasik imidazollere göre daha avantajlı bulmaktadırlar. İnvaziv amebiyaziste lümen içinde etkili bir ajanla tedavinin sürdürülmesi önemlidir. Bu amaçla kullanılabilen iodokuinol, paromomisin ve diloksanit furoat preparatları Türkiye'de yoktur. Bu ajanlar kist atılımını %85-90 ortadan kaldırmaktadırlar. Karaciğerde apse varlığında perkütan drenaj yapılabilir. (3,62,102,105).

~~Tedavide en tartışılmalı konular asemptomatik kist taşıyıcılarının ve gebelerin~~ tedavisidir. Enfekte eden suşun *E.dispar* olarak belirlendiği, asemptomatik ve serolojik tetkikleri negatif olan bir hastada tedavi verilmeden takip yapılması yeterlidir. Gebelerde ise hastalığın daha ağır seyretmesi ve metronidazolün teratojenik etki potansiyeli sorun yaratır. Bir yaklaşıma göre serolojik sonuçları negatif ve *E.dispar* saptanan gebe kadınlarda tedavisiz takip yapılması ve invaziv hastalıkta metronidazol kullanılması önerilir. Diğer bir öneri tüm gebe kadınların paromomisin ile tedavisidir (102,105).

~~Korunma:~~ Yeterli sağlık önlemleri hastalığın bulaşmasını önler. Kistler klorlamaya dirençli olduğu için su arıtılmasında filtrasyon veya presipitasyon kullanılabilir (102,105).

2.3.3.2. *Giardia lamblia*

İnsanlarda sık olarak ishal ve malabsorbsiyon etkeni olan *Giardia*, epidemik ve sporadik enfeksiyon şekilleriyle milyonlarca insanda enfeksiyon oluşturmaktadır. *G.lambli* (*G.intestinalis* veya *G.duodenalis* adı da verilir) kedi, köpek gibi ev hayvanları, kunduz benzeri vahşi hayvanlar dahil memelilerde bulunur ve böylece su kaynaklı salgınlar ortaya çıkar (39,95).

Giardia'nın yaşam döngüsü iki evreden oluşur: Trofozoit ve kist. Bulaştırıcı şekil olan kist çevresel şartlara nispeten dayanıklıdır. Yutulduktan sonra midenin asidik pH'sı ve pankreastan salınan tripsin ve kemotripsin enzimlerinin etkisiyle kist açılır ve her bir kistten iki tane trofozoit ortaya çıkar. Trofozoitler duodenumda ve jejunumun üst kısımlarındaki kriptlerde ikiye bölünerek çoğalırlar. Trofozoitlerin bir bölümü muhtemelen ortamda kolesterolün azalmasının ve safra tuzlarının etkisiyle kist haline dönüşürler (39,95).

Epidemiyoloji: Organizma bütün dünyada yaygındır. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı çocukluk döneminde %25-30 kadardır. Gelişmiş ülkelerde bu oran %7'yi nadiren geçer. On ya da daha fazla *Giardia* kistinin ağız yoluyla alınması sonucu enfeksiyon gelişir.

Kistler nemli ve ılık ortamlarda aylarca yaşayabilir, klorlamaya ve ultraviyole ile dezenfeksiyona nispeten dirençlidir. Bulaşma en sık kontamine su ve yiyeceklerle olur. Çocuk bakımevlerinde fekal-oral yolla ve homoseksüel ilişki ile insandan insana geçebilir (54,95).

Patogenez: Kist ince barsağın proksimal bölümünde açıldıktan sonra parazitin barsakta kalmasını etkileyen en önemli faktör epitele yapışmadır. Eskiden beri yapışma organeli olarak bilinen ventral disk hidrodinamik ve mekanik kuvvetlerden etkilenir. Yakın zamanlarda *Giardia*'nın hücre duvarında yer alan ve bakteriyel kolonizasyon faktörü gibi davranan mannozu bağlayan bir lektin tanımlanmıştır (39,54,65,95).

İshal Mekanizması: *Giardia* su ve elektrolit sekresyonuna ya da epitel hasarına yol açacak toksinler üretmez, ancak paraziti taşıyan hastalarda bakterilerin aşırı çoğaldığı gösterilmiştir. Bu bakterilerin konjuge safra tuzlarını dekonjuge ederek yağ çözünürlüğünü ve emilimini bozduğu öne sürülmüştür. *Giardia* organizmaları da safra tuzlarını aktif transportla alarak lümen içindeki etkili safra tuzu miktarını azaltır. Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, olasılıkla *Giardia* trofozoitlerinin proteinazlarının etkisiyle, pankreatik enzimlerin duodenumdaki konsantrasyonları azalır. *Giardia* enfeksiyonu olan hastaların bir bölümünde, barsak villuslarının boyunda kısalma, epitelyal tabaka içinde ve lamina propriada lenfosit birikimi olur, hatta bazı hastalarda subtotal villüs atrofisi görülebilir.

Işık mikroskopisinde patoloji saptanamayan fakat, ultrastrüktürel olarak villüs hasarının gösterildiği olgular da vardır. Bu süreçte *Giardia* antijenlerinin barsak mukozasındaki T hücrelerini duyarlandırıp aktive ederek, gluten ve inek sütü proteinlerine intoleransı olan hastalarda olduğu gibi, hassas kişilerde mukozanın bozulmasına yol açtığı sanılmaktadır (39,95).

İmmün Cevap: Akut enfeksiyonda parazitin barsaktan eradike edilmesinde ve koruyucu bağışıklık gelişmesinde immün yanıt rol oynar. Hastalık bağışıklığın yetersiz olduğu durumlarda daha ağır seyreder (malnütrisyon, hipogamaglobulinemi, HIV enfeksiyonu). Akut giyardiyaist serumda Ig M, A ve G artar. IgG endemik bölgelerde enfekte olan ve olmayan kişilerde yüksek bulunabilirken, spesifik anti-*Giardia* IgM genellikle yeni enfeksiyonu gösterir. Enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında hücresel aracılıklı bağışıklığın rolü de kesin olarak gösterilmiştir (39,54,95).

Antikor aracılıklı immün yanıt çok önemli olduğu halde *Giardia*'ya bağlı ishal genellikle haftalarca sürer. Giyardiyaist kronikleşmenin nedeni de açık değildir. Antijenik değişimin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lümen içinde bulunan trofozoitlere antikorların etkisi sınırlıdır (39,54,95).

Klinik: *Giardia* ile enfekte hastaların büyük bölümü semptomsuzdur ve parazitin bu bireylere zarar verdiğini gösteren kanıtlar azdır. Bu durum özellikle parazitin endemik olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygındır. Bu bölgeye dışarıdan gelenlerde, çocuklarda ve kontamine su ile oluşan epidemilerde hastalananlarda semptomlar gelişir. Kist alındıktan 1-3 hafta sonra ortaya çıkan ishal başlangıçta su gibi iken kısa sürede düzelir. Bu sırada bulantı, iştahsızlık ve karında şişkinlik olabilir. Artralji, miyalji, ürtiker ve eozinofili gibi allerjik semptomlar da bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen hastaların %30-50'sinde persistan ishal gelişir. Olguların yaklaşık yarısında steatore ile malabsorpsiyon ve kilo kaybı gelişir. Semptomlar haftalarca sürebilir. Çocuklarda büyüme ve gelişmeyi bozduğu kanıtlanmıştır (39,95).

Tanı: Endemik bölgeye seyahat öyküsü tanı için yönlendirici olabilir. Kesin tanı dışkı, duodenum sıvısı veya jejunal mukoza örneklerinde parazitin gösterilmesiyle konur. Kist konsantrasyon yöntemleri kullanılabileceği gibi ardışık üç dışkı örneğinin incelenmesi %80 olguda tanı koydurucudur (39,65,95).

Tedavi: En yaygın kullanılan ilaçlar metronidazol, tinidazol, mepakrin, furazolidondur. Bunlar arasında kısa sürede tedaviye imkan vermeleri, kullanım kolaylığı nedeniyle en çok seçilenler nitroimidazol grubudur (metronidazol ve tinidazol). Genellikle tek ilaç ile iyileşme sağlanabildiği halde, tedavinin etkisiz kalması sonucu ikinci bir kür ihtiyacı seyrek değildir. Tedavi yine başarısız olursa mepakrin gibi ikinci seçenek ilaç tek başına ya da nitroimidazol grubu ile birlikte verilir. Tedavi sırasında direnç gelişebilir (39,62,95).

Korunma: Organizma suda, insan ve hayvan rezervuarlarda olmak üzere çevrede yaygın olarak bulunur. Bulaşmanın önlenmesi için suların temizliği ve kişisel hijyen esastır. Endemik bölgeye seyahat edenler musluk suyu, yöresel imal edilmiş içecekler ve buz tüketmemelidirler (39,95).

2.3.3.3. *Cryptosporidium parvum*

Son yıllarda ishal etkeni olarak önem kazanan, hücre içinde yerleşen mikroorganizmalardır. Ookist içinde apikal kompleksleriyle hareket eden dört sporozoit bulunur. Başlıca bulaşma yolu kontamine suyun içilmesidir. Bakımevlerinde, hastanede ve ev içinde temas sonucu kişiden kişiye bulaşma da mümkündür. Yüzme havuzu ya da göl sularında yüzme ile mikroorganizma alınabilir. Gelişmiş ülkelerde farklı popülasyonlarda %0,6-%20 oranlarda saptanmıştır. Küçük yaşlarda ve ılıman nemli iklimde insidansı yüksektir. Bir çalışmada sonbahar ve kış aylarında insidansının arttığı bildirilmiştir. Sağlıklı bireylerde ender saptanır, bağışıklık sistemi zayıf kişilerde önemli bir ishal etkenidir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 17 yaş üzerindeki ishalleri hastalarda %0,32 bulunmuş, sağlıklı asemptomatik kontrol

grubunda ise saptanamamıştır (28,31,38,52,98).

Hastalarda çok sulu ve miktarı çok olan ishale yol açar. Genellikle yemek yedikten sonra ortaya çıkan karın ağrısı vardır, tabloya kilo kaybı, iştahsızlık ve gaz şikayetleri eklenebilir. Dışkı incelenmesinde *Cryptosporidium* görülebilir. Dışkıda mukus sık olmakla birlikte kan ve lökosit nadirdir. İntübasyon periyodu 2-14 gündür. Hastalığın şiddeti ve süresi konağın bağışıklık sistemine bağlıdır. İmmün sistemi sağlam kişilerde hastalık ani başlayıp 10-14 günde kendini sınırlar. Bağışıklık sistemi zayıf olanlarda sinsi başlayıp zamanla şiddetlenebilir. Safra yolları tutulumu, pankreatit yapabilir (31,94).

Tanı dışkı veya barsak biyopsi örneklerinde ookistin saptanmasıyla konur. Dışkı örnekleri modifiye Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyanarak incelenebilir. Dışkıda kriptosporidyal antijenin saptanmasına yönelik immünofloresans testleri ticari olarak mevcuttur. Serum ve diğer vücut sıvılarında mikroorganizmaya karşı antikor varlığı immünofloresans ve ELISA yöntemleri ile gösterilebilir (31).

Tedavide tam olarak etkili bir ajan henüz saptanamamıştır. Spiramisin kullanılmıştır. Azitromisin umut vaat etmektedir. Paromomisin hastaların çoğunda ishalin düzelmesini, daha az olguda da tam eradikasyonu sağlamıştır (31,62).

2.3.3.4. *Blastocystis hominis*

Işık mikroskobunda farklı şekillerde gözlenen, mutlak anaerop bir protozoondur. Barsaklarda sık olarak rastlanmaktadır. Parazitin patojenitesi konusunda halen tartışmalar vardır. Olguların büyük bölümü asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda ishal ve karın ağrısı, daha az oranda da gaz, bulantı, iştahsızlık ve tenezzüm vardır. Tanı dışkının mikroskobik olarak incelenmesiyle konur. Büyük büyütmelerde beş ya da daha fazla mikroorganizmanın varlığının semptomatik enfeksiyon ile ilgili olduğu öne sürülmüş, ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır. Tedavide metronidazol ile başarı sağlandığı bildirilmiştir (52,62,114).

2.3.4. Antibiyotiğe Bağlı İshal

İshal antibiyotik kullanımında sık görülen bir yan etkidir. Bilinen ishal tanımından farklı olarak antibiyotik kullanımından sonra günde üçten fazla dışkılama, antibiyotiğe bağlı ishal (ABİ) olarak değerlendirilir. Antibiyotikler normal barsak florasının işlev ve içeriğini değiştirerek, patojen mikroorganizmaların çoğalmalarına yol açarak, barsak mukozası üzerine allerjik ve toksik etki ederek ya da farmakolojik etkileri sonucu motiliteyi değiştirerek ishale neden olurlar. Son yıllarda ABİ genellikle *Clostridium difficile* üzerinde yoğunlaşmakla birlikte bu olguların sadece %10-20'si toksijenik *C.difficile*'ye bağlıdır (58).

2.3.4.1. *Clostridium difficile*

Psödomembranöz enterokolit (PME) etkeni olduğu 1977 yılından beri bilinen, gram pozitif, anaerob bir basildir. Basit, kendini sınırlayan ishalden, ağır ve özel bir klinik tablo olan PME'ye kadar değişen klinik oluşturabilir (40,66).

Epidemiyoloji: *C.difficile* doğada yaygın olarak bulunan sporlu bir organizmadır. Nozokomiyal olarak temas imkanı sağlayan ve antibiyotik kullanımı ile bireylerin duyarlı hale geldiği hastane ve bakım kurumlarında kişiden kişiye bulaşabilir, bu yüzden endemi ve epidemiler görülebilir. Hastalık riski yaş ile artmaktadır (40,41,66,67,106).

Patogenez: *Clostridium difficile*'ye bağlı ishal gelişimini etkileyen faktörler şunlardır:

(1)Genellikle konağın kendi florasında bulunan veya çevreden kazanılan mikroorganizma, (2)antibiyotiğin etkisiyle barsak florasında değişiklik, (3)flora baskılanırken toksijenik suşların hızla çoğalması ve (4)nedeni tam olarak anlaşılamayan bir şekilde yaşla paralel olarak artan hassasiyet (8,12,40,72).

C.difficile sikloserin, sefoksitin, içeren seçici besiyerinde üretilir. Sağlıklı erişkinlerin %2-3'ünde, antibiyotik kullanmış ancak ishali olmayan hastaların %5-15'inde, antibiyotik kullanımı ile ilişkisiz olarak hastanede yatan hastaların %10-25'inden izole edilebilir. Sağlıklı bebeklerden izolasyon oranı %5-%70 arasında değişir (12,32,40).

C.difficile'ye bağlı ishal hemen her zaman antibiyotik kullanmış olan hastalarda gelişmektedir. Antibakteriyel etkisi olan ilaçların neredeyse hepsi sorumlu tutulurken, en sık kolon florasına oldukça etkili olan sefalosporinler, ampisilin ve klindamisin kullanımı ile gelişmektedir. Daha az sıklıkla ampisilin dışındaki penisilinler, eritromisin, kinolonlar ve trimetoprim-sulfametoksazol, nadir olarak da rifampisin, intravenöz aminoglikozidler, sulfonamidler, metronidazol ve tetrasiklin *Clostridium difficile*'ye bağlı ishale neden olmaktadır (32,40).

Toksinler: A ve B olarak adlandırılan iki ekzotoksin olup, ikisi de *C.difficile* tarafından çoğalmanın logaritmik fazında üretilir. Suşların çoğu toksin üretir, fakat üretilen toksinin miktarı ve biyolojik etkileri suşlar arasında farklılık gösterebilir. Toksin B güçlü bir sitotoksin olarak hücre zarındaki aktin mikrofilamentleri kesintiye uğratır. Toksin A da aynı etkiye sahiptir fakat gücü 1000 kat zayıftır. Nötrofil infiltrasyonu ve mukoza hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Patolojinin gelişmesinde her iki toksinin de etkili olduğu düşünülmektedir (12,40,72).

Klinik: PME'in, hastaların hemen tamamında bulunan tek semptomu ishaldir. Antibiyotik sonrası gelişen ishallerin %10-20'sinde *C.difficile* toksini saptanabilmektedir.

Değişen derecelerde ishal, kolit bulgusu olarak kramplar, ateş, lökositoz, dışkıda lökosit vardır. Dozla ilişkili değildir, nozokomiyal epidemi veya endemi gelişebilir (12,32,40,72).

C.difficile genellikle ilgili ajanın kesilmesinden sonra düzelen, hafif ya da orta şiddette ishal yapar. Genellikle hafif ateş, sık olarak 15000/mm³ civarında bulunup zaman zaman lökemoid reaksiyon düzeylerine ulaşabilen lökositoz ve günde 15-30 arasında dışkılama vardır. Ağır olgularda hızla ilerleyen ateş, letarji ve taşikardinin bulunduğu fulminan bir seyir gösterebilir. Protein kaybettiren bir enteropati olduğu için hipoalbuminemi sıktır, bacak ödemi ve anazarka ortaya çıkabilir. Olguların %40-50'sinde metilen mavisi ile boyamayla, %60-80'inde laktoferrin yöntemiyle dışkıda lökosit saptanır (12,32,40,72).

Ağır dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, hipoalbuminemi, toksik megakolon ve kolon perforasyonu şeklinde ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Poliartirit gibi ekstraintestinal semptomlar bulunabilir (12,32,40,72).

Patolojik değişiklikler: Antibiyotiğe bağlı ishalin endoskopik incelemesinde mukoza tamamen normal bulunabileceği gibi eritem, ödem, şiddetli inflamasyon ve en tipik olarak psödomembranöz lezyonlar görülebilir. Histolojik olarak psödomembranlar bir noktada yüzeyel inflamasyonla başlar ve lamina propria akut veya kronik inflamatuvar değişikliklerle birlikte. Bakterinin kolon mukozasına invazyonu ve psödomembranlar içinde varlığı söz konusu değildir (12,72).

Tanı: Laboratuvar tanısı dışkıda *C.difficile* toksininin gösterilmesiyle konur. Tanıda altın standart, dışkıdaki sitotoksinin etkisinin doku kültüründe gösterilmesidir. Bu test dışkı filtratında *C.difficile*'ye ait toksin B'nin kuşattığı hücrelerin indüksiyonuna dayalıdır. Bu yöntemin duyarlılığı %94-100, özgüllüğü %99'dur. Toksin üretmeyen suşlar bulunduğu için dışkı kültüründe *C.difficile* üremesi tanı için yeterli değildir. Kültürde toksijenik olan ve olmayan suşların belirlenmesi epidemilerde önem kazanır (12,72).

C.difficile antijenlerini ve toksinlerini saptamaya yönelik hızlı immünolojik tetkikler ticari olarak da sağlanabilmektedir. Toksin A'yı saptamaya yönelik lateks aglütinasyon testinin duyarlılığı (%48-59) ve özgüllüğü (%95-96) düşüktür. Son zamanlarda kullanıma giren ELISA yöntemine dayalı testler yüksek duyarlılık (%69-87) ve özgüllüğe (%99-100) sahiptir (12,16,32,40,66,101).

Patolojik değişikliklerin belirlenmesine yönelik tetkikler yapılabilir. Direkt radyografiler distansiyonu, haustralardaki belirginleşmeyi ve şiddetli ödemi, baryumlu incelemeler plaklara bağlı yuvarlak dolma defektini gösterebilmesine rağmen bulgular nonspesifiktir. Çift kontrast yöntemleri daha iyi bilgi verebildiği halde kolon perforasyonu riski

nedeniyle dikkati olunmalıdır. Bilgisayarlı tomografide ince barsak tutulumu olmaksızın kolon kalınlığının artması, asit saptanabilir. Bulgular fokal veya kolonun tamamında yaygın olabilir. Tomografi bulguları olan hastaların sadece %50'sinde toksin gösterilebilmektedir. Anatomik değişiklikleri göstermek için tercih edilen yöntem endoskopidir. Distal kolon hastaların çoğunda tutulduğu için rektosigmoidoskopi genellikle yeterli olur, olguların 1/3'ünde ise kolonoskopi gerekir. Tipik olarak kolon mukozasında noktasal, yer yer birleşme gösteren, aralarında sağlam veya hiperemik mukozanın bulunduğu lezyonlar gözlenir. Ancak hasta için zahmetli ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (12,40,72).

~~Tedavi: *C.difficile* ile ilişkili ishal veya kolit şüphesi veya kesin tanısı olan hastada ilk yapılması gereken mümkünse antibiyotik tedavisinin kesilmesidir. Hafif ishali olan hastalarda genellikle başka tedavi gerekmez. Şikayetlerin şiddetli olduğu veya hafiflemediği ve antibiyotiklerin kesilemediği hastalarda *C.difficile*'yi eradike etmek için spesifik tedaviye başlanır. Metronidazol ilk seçenek olarak verilmelidir, ancak dirençli suşların varlığı ve barsak lümeninde düşük konsantrasyonlarda bulunması, oldukça iyi emildiğinden sistemik yan etkilerinin ortaya çıkabilmesi dezavantajdır. Vankomisin gastrointestinal kanaldan emilmediğinden lümeninde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir ve antibakteriyel etkinliği yüksektir. Oldukça pahalı olması yanında vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* kolonizasyonuna yol açabilmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Oral olarak 2g/gün şeklinde başlanan tedavi giderek azaltılır, 125mg/gün olarak 4 dozda verilebilir. Bu endikasyonda parenteral kullanılmaması önerilir. Ağır hastalarda dahi dramatik düzelme sağlar ve %97'ye ulaşan başarı oranları bildirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında sukralfat verilmesinin *C.difficile* ile ilişkili ishal gelişmesini önlediği gösterilmiştir (32,40,58,64).~~

2.3.4.2. *Candida* türleri

Candida türlerinin ishale yol açtığı konusunda görüş birliği olmamasına rağmen literatürde ishal ile *Candida* beraberliğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. ABİ gelişen ve *C.difficile*'nin etken olmadığı hastaların bir kısmında *Candida* türlerinin dışkıda 10^5 koloni veya üzerine çıktığı gösterilmiştir. *Candida*'ların aşırı çoğalması muhtemelen antibiyotik etkisi ile normal barsak florasının baskılanması sonucu ortaya çıkmaktadır (58).

Candida türlerinin ishal oluşturma mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan çalışmalarında *Candida*'ların barsakta laktaz aktivitesini azaltarak laktoz intoleransı, jejunum lümeninde su, sodyum ve potasyum sekresyonuna yol açtıkları gösterilmiştir. Bu etkilerini endotoksin benzeri maddeler aracılığıyla yaptıkları öne sürülmüştür. *Candida* ile ilişkili ishale antibiyotik kullanımı dışındaki risk faktörleri yaş, hastanede yatma, endokrin bozukluklar,

kemoterapi, neoplastik hastalıklar ve steroid kullanımıdır. Hastaların tipik şikayetleri ishale birlikte karın ağrısı, kramp, rektal irritasyondur. Daha önce ishal şikayeti olmayan kanser hastalarının otopsilerinde ülser, erozyon ve psödomembranların bulunduğu invaziv intestinal kandidiyazis saptanmıştır. Bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda saptanan invaziv ve dissemine kandidiyaziste gastrointestinal semptomların ve ishalin görüldüğü bildirilmiştir (58).

2.3.4.3. Antibiyotiğe bağlı ishalde etken olan diğer mikroorganizmalar

Bazı çalışmalarda ishalleri hastalarda saptanan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca* ve ilaca dirençli *Salmonella* türlerinin ABİ etkeni olduğu ileri sürülmektedir (58,87).

2.3.5. Bakteriyel besin zehirlenmeleri

Genellikle salgınlar veya grup hastalığı şeklinde ortaya çıkan, belirli bir gıdanın yenilmesiyle bulaşan ve gastrointestinal semptomlarla seyreden hastalıkları tanımlamak için kullanılır (25,87).

2.3.5.1. *Staphylococcus aureus*

Enfekte taşıyıcıların kontamine ettiği gıdaları yiyenlerde gastroenterit tablosuna yol açar. Stafilokoklar geniş bir sıcaklık aralığında üreyebilirler. Pişirme sonrasında yavaş olarak soğutulan gıdalarda düşük hızla, oda sıcaklığında bekletilen gıdalarda büyük bir hızla çoğalır ve enterotoksin üretme fırsatı bulurlar. Patates salatası, mayonez, kremalı pasta gibi yiyecekler stafilokoklara bağlı besin zehirlenmeleri için tipiktir. Hastalığın nedeni ısıya dayanıklı enterotoksinlerdir (A,B,C,D,E). İnkübasyon periyodu en kısa olan bakteriyel hastalıktır (1-6 saat). Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrıları ile seyreder. Ateş olağan değildir (25,46,87).

2.3.5.2. *Bacillus cereus*

İki şekilde hastalık yapar: Kusmalı şeklinde inkübasyon periyodu stafilokok zehirlenmesinde olduğu gibi oldukça kısadır (1-6 saat) ve bu tablo *S.aureus*'un oluşturduğuna benzer bir enterotoksin tarafından meydana getirilir. İshalleri şekilde ise inkübasyon periyodu daha uzundur (8-16 saat), kusmadan çok ishal ve karın ağrıları ile seyreder. *E.coli*'nin LT'e benzer bir toksinle oluşmaktadır. Kusma ile seyreden besin zehirlenmesi genellikle kontamine pirincin yenmesiyle ortaya çıkar. Pişmemiş pirinçte sık olarak bulunan bakteri sporları kaynamakla ölmez. Eğer pişmiş pirinç buzdolabında saklanmazsa sporlar vejetatif forma dönerek toksin üretmeye başlarlar. Toksin ısıya dayanıklı olduğu için ısıtmakla ya da kaynatmakla etkisini kaybetmez. İshalleri şekli oluşturan toksin cAMP yapımını uyararak etki eder ve ısıya dayanıksızdır (25,46,87).

2.3.5.3. *Clostridium perfringens*

İnkübasyon periyodu nispeten uzundur(8-14 saat). İyi pişmemiş et, kümes hayvanı etleri veya baklagillerin yenmesiyle gelişir. Bakteri alındıktan sonra barsak içinde toksin oluşur ve karın ağrısı ile ishale yol açar. Kusma ve ateş enderdir. Genellikle hastalık kendi kendini sınırlar ve 24 saatten fazla sürmez (25,46,87).

2.3.5.4. *Listeria monocytogenes*

Isıya dayanıklı, gram pozitif çomak şeklindedir. İnsanda özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde meningoensefalit, beyin apsesi, sepsis etkenidir. Bu klinik tablolardan önce ya da doğrudan ateşli gastroenterit yapabilmektedir. Çiğ ve pastörize sütlerle, taze peynir, çiğ sebze ve iyi pişmemiş etlerle alınır. Son zamanlarda bildirilen gastroenterit salgınlarında artış dikkati çekmektedir. Ancak sporadik ishal etkeni olarak sık rastlanmamaktadır. Serumda antikor varlığı akut enfeksiyon için kesin gösterge değildir, geçirilmiş enfeksiyonu gösterdiği için seroepidemiolojik bilgi verir (25,46,82,87).

2.3.5.5. Tanı: Besin zehirlenmelerinde inflamatuvar olmayan ishal görülür. Hastalarda etiyolojik ajanın belirlenmesi mutlaka gerekli değildir. Tanı için hastaların dışkı ve serum örnekleri ile birlikte şüpheli gıdanın incelenmesi de gereklidir (25,46,87).

2.3.5.6 Tedavi: Semptomatik tedavi yapılır (25,46,87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bölgemizde görülen akut gastroenteritlerin etiyolojik ajanlarını belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada, 1 Haziran 1999-31 Aralık 1999 tarihleri arasında 75'i Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ile Acil Polikliniklerine, 35'i Adana SSK Hastanesi'ne başvuran toplam 110 akut ishalli hasta değerlendirilmiştir.

110 hastadan alınan dışkı örneklerinde bakteriyolojik, parazitolojik ve virolojik incelemeler yapılmıştır. Son 10 gün içinde antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastaların dışkılarında *Clostridium difficile* Toksin A araştırılmıştır. Ek olarak Ç.Ü.T.F. Hastanesi'nde tetkik edilen hastalarda hematolojik, biyokimyasal ve immünolojik parametreler değerlendirilmiştir. Şikayetleri 14 günden uzun süren hastalar kronik gastroenterit olarak kabul edilmiş ve çalışma dışı bırakılmışlardır. 3 günden uzun bir süre boyunca hastanede yatmakta olan hastalar nozokomiyal gastroenterit grubuna girdiği ve etiyolojik dağılım farklılık göstereceği için çalışmaya alınmamıştır.

3.1. Dışkının direkt mikroskopisi:

Taze olarak verilmiş dışkı örneğinden tahta kürdan ile alınan küçük bir parça, lama daha önce konulmuş 1 damla %0,9'luk NaCl ile karıştırılarak süspansiyon haline getirilmiştir. Lamel kapatılarak hazırlanan taze preparat ışık mikroskopunda 10X ve 40X objektifle incelenmiştir.

3.2. Dışkının boyanarak incelenmesi: Her dışkı örneğinden iki preparat hazırlanarak Gram ve Giemsa ile boyanmıştır. Boyalı preparasyonlar dışkıda lökosit varlığı ve mikroorganizmalar açısından 100X objektifle, immersiyon yağı kullanılarak incelenmiştir.

3.3. Kültür:

Dışkı örnekleri plastik kaplara alındıktan hemen sonra eküvyon ile buyyonlu tüplere alınarak kültür için ekim yapılmış, laboratuvara iletilmesi uzun sürecek örnekler modifiye Cary-Blair besiyerine alınarak +4 °C'de saklanmış, en geç 4 saat içinde laboratuvara ulaştırılarak ekilmiştir. Eküvyon doğrudan besiyerine sürülmüş ve tek koloni düşürülmek üzere ekim yapılmıştır.

3.3.1. Ekimler

a) Her dışkı örneği bir kanlı ve bir MacConkey agar plağına ekilmiş, plaklar 37°C'de 24 saat inkübasyondan sonra incelenmiştir.

b) Enteropatojenik *E.coli* izolasyonu için sorbitollü MacConkey agara ekim yapılmış, 37°C'de etüvde inkübe edilmiş, 24 saat sonra üremeler değerlendirilmiştir.

c) *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin izolasyonu için hektoen enterik agara ekim yapılmış, 37°C'de etüvde inkübe edilmiş, 24 saat sonra üremeler değerlendirilmiştir.

d) *Vibrio* türleri için TCBS (Thiosulfate-Citrate-Bile salt-Sucrose) agara yapılan ekimler 37°C'de etüvde inkübe edilmiş, 24 saat sonra üremeler değerlendirilmiştir.

e) *Y. enterocolitica* için ekim yapılan iki CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin) agar plağından biri 37 °C'de 24 saat, diğeri oda sıcaklığında (25 °C'de) 48 saat inkübe edildikten sonra incelenmiştir.

f) *Campylobacter* izolasyonu için kanlı Brucella agara ekim yapıldıktan sonra, Gas-Generating kitleriyle (Oxoid) Gas-Pak kavanozda oluşturulan mikroaerofil atmosferde, 42°C'de, 48 saat inkübe edilmiştir.

g) *Candida* izolasyonu için dışkı örneği Sabouraud dekstroza agara ekilmiş, 37°C'de etüvde inkübe edildikten 24 saat sonra üremeler değerlendirilmiştir.

3.3.2 Üremelerin değerlendirilmesi:

a) Laktozu kullanan şüpheli *E. coli* kolonileri ise 3-5 adet seçilerek identifikasyon besiyerlerine pasaj yapılmıştır.

b) Sorbitolü kullanmayan *E. coli* kolonileri O157:H7 serotipi açısından incelenmiştir.

c) MacConkey ve hektoen besiyerlerinde laktozu kullanmayan koloniler *Salmonella* ve *Shigella* türleri açısından şüpheli kabul edilerek identifikasyon için pasaj yapılmıştır.

d) TCBS agarda sarı düz koloniler şüpheli *Vibrio* türleri olarak incelenmiştir.

e) CIN agarda ortası pembe kırmızı, kenarları renksiz koloniler *Y. enterocolitica* şüphesi ile incelenmiştir.

f) Kanlı Brucella agarda şeffaf, su damlasına benzer koloniler şüpheli *Campylobacter* kolonisi olarak değerlendirilmiştir.

3.3.3. İdentifikasyon.

a) Oksidaz deneyi: Seçilen kolonilerden oksidaz negatif bulunanlar *Enterobacteriaceae* ailesine aittir. *Campylobacter* ve *Vibrio* türleri oksidaz pozitifdir.

Tetrametil-p-fenildiamin 0,1g

Saf su 100,0ml

Oksidaz ayırıcı saf suda çözülür. Dayanıklı bir çözelti olmadığından az miktarda hazırlanıp taze kullanılması önerilir. Whatman filtre kağıdı No.1 yaklaşık 7cm uzunluğunda kesilip lam üzerine yerleştirilir. Filtre kağıdının üzerine bir kaç damla oksidaz ayırıcı damlatılır. Islanmış kağıt üzerine şüpheli koloniden steril bir öze ile alınarak sürülür ve bu alanda 30-60 saniyede mavi-mor bir renk oluşması reaksiyonun pozitif olduğunu gösterir.

b) Katalaz Deneyi: *Campylobacter* türleri katalaz pozitifdir. Taze olarak hazırlanan %3'lük hidrojen peroksit kullanılır. Testin amacı mikroorganizmalarda katalaz varlığını ortaya çıkarmaktır. Bu enzim organizmanın hidrojen peroksidi oksijen ve suya dönüştürmesini, böylece bakterinin toksik hidrojen peroksidi ortamdan uzaklaştırmasını sağlar.

Lam üzerine steril öze ile alınan şüpheli koloniye bir kaç damla hidrojen peroksit damlatılarak öze ile karıştırılır. Köpük tarzında oksijen çıktığının görülmesi katalaz enziminin varlığını ve testin pozitif olduğunu gösterir.

c) Biyokimyasal özelliklerin değerlendirilmesi: Kültürde saptanan şüpheli kolonilerden tek koloni seçilerek hareket (motility-indole-lysine), üre, üç şekerli demirli ve Simmons sitrat besiyerlerine ekilmiş, 18-24 saat sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. *E.coli* olması muhtemel kolonilerden her hastaya ait 3-5 koloni seçilerek antiserumla test edilmiştir. Biyokimyasal testlerden sonra *E.coli* izolatları serotipleri belirlenmiştir. Bu izolatlara antibiyogram yapılmamıştır. Diğer bakteriler özelliklerine göre tanımlandıktan sonra serotiplendirme ve Sceptor sistemi ile identifiye edilmiştir.

d) Sceptor İdentifikasyon Sistemi: İlk biyokimyasal değerlendirmeler sonunda saptanan *E.coli* dışındaki şüpheli kolonilerden tek koloni seçilerek Gram Negative Broth (Becton Dickinson) kullanılarak Sceptor Enteric MIC/ID panelde (Beckton Dickinson/Meda) identifiye edilmiş ve bu ajanların antibiyotiklere duyarlılık paternleri belirlenmiştir.

e) Serotiplendirme:

1. Enteropatojenik *E.coli* suşlarının belirlenmesi için Coli Testsera (Dade-Behring) kiti kullanılmıştır. Bu amaçla kolonilerin her biri K antijenlerinin belirlenmesine dayanan lam aglütinasyon yöntemi kullanılarak polivalan antiserumlarla karşılaştırılmıştır.

2. *E.coli* O157:H7 identifikasyonu için sorbitollü MacConkey agarda saptanan sorbitol negatif kolonilerin O157 ve H7 antiserumları (Difco Laboratories) ile aglütinasyonu incelenmiştir.

3. *Salmonella* ve *Shigella* olması muhtemel koloniler lam aglütinasyon yöntemiyle polivalan ve monovalan antiserumlarla karşılaştırılmıştır. Tiplendirme amacıyla Difco Laboratories tarafından üretilen *Salmonella* ve *Shigella* antiserumları kullanılmıştır.

3.3.4. Kültür ve identifikasyonda kullanılan malzemeler

a) Triptik soya buyyonu (Triptic soy broth, Acumedia): Sürüntü örneklerinin bekletilmeden laboratuvara iletilmesi amacıyla kullanılır.

b) Cary-Blair transport besiyeri: Dışkıdaki bakterilerin bozulmadan saklanması için kullanılan bir besi yeridir. Serin ve karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında 6 ay saklanabilir.

c) MacConkey agar (Oxoid CM115)

ç) Sorbitollü MacConkey agar: *E.coli* O157:H7 izolasyonu için kullanılır. MacConkey agara D-Sorbitol (Oxoid S 1876) eklenmiştir.

d) Kanlı agar (Oxoid CM55): Genel olarak bakterilerin kolayca üremelerine imkan veren bir besiyeridir.

e) Hektoen Enterik Agar (Bio Mérieux 5 153 1): Enterik patojenlerin izolasyonunu kolaylaştıran bir besiyeridir.

f) TCBS Agar (Merck 10263): *Vibrio* türlerinin izolasyonunda kullanılır.

g) CIN Agar (Becton Dickinson 12309). CIN agar suplementi (Merck 16466) ile birlikte *Yersinia* türlerinin izolasyonunda kullanılır.

h) Kanlı Brucella Agar (Biolife 1275) *Campylobacter* türlerinin izolasyonunda kullanılır.

ı) Sabouraud Agar (Atabay M063) Mantarların izolasyonunda kullanılır.

i) Hareket besiyeri (MIL (Motility-Indole-Lysine) Difco 1804-17-7)

j) Üre besiyeri (Oxoid CM53)

k) Üç şekerli besiyeri (TriSugar Medium, Biolife 2141)

l) Simmons sitrat besiyeri (Oxoid CM155)

3.4. Dışkıda Rotavirüs varlığının belirlenmesi:

Bütün olgulara ait dışkı örneklerinde gastroenterit etkeni olarak rotavirüs araştırılmıştır.

Bu amaçla RotaScreen M80 (Mercia Diagnostics, UK) lateks aglütinasyon kiti kullanılmıştır.

a) Deneyde kullanılan malzemeler:

Test lateks çözeltisi: İnsan rotavirüslerinin de bulunduğu bir rotavirüs havuzuna karşı tavşanlarda oluşturulmuş antikorlarla kaplı lateks parçacıkları, bir stabilizan ve koruyucu olarak %0,1 sodyum azür ile birlikte tampon içerir.

1. Kontrol lateks çözeltisi: Stabilizan ile birlikte koruyucu olarak %0,1 sodyum azür ve tampon içinde normal globuline karşı oluşturulmuş tavşan antikorları içerir.
2. Pozitif kontrol: Antibiyotikle birlikte koruyucu olarak %0,1 sodyum azür ile birlikte hücre kültürü içinde tamponlanmış inaktive sığır rotavirüsü antijenleri.
3. Tek kullanımlık reaksiyon kartları.

b) Deneyin Yapılışı: Çözeltilerin bekletilerek oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra örnek 10 dakika 1000 devirde santrifüj edilir. Test kartı üzerinde iki ayrı deney daresinin her birine üstte kalan kısımdan 50µl alınarak konulur. Birinin üzerine 1 damla test lateks çözeltisi, diğerinin üzerine 1 damla kontrol lateks çözeltisi damlatılır. Farklı karıştırma

ubukları kullanılarak her ikisi de iyice karıştırılarak dairenin içine tamamen yayılmaları sağlanır. Kart küçük daireler oluşturacak şekilde çevrilir ve 2 dakika sonunda reaksiyon değerlendirilir.

c) Deney sonuçlarının değerlendirilmesi: Test bölümünde aglütinasyon olduğu halde kontrol bölümünde olmaması pozitif sonuç olarak tanımlanır. Test ve kontrol dairelerini her ikisinde de aglütinasyon olmaması negatif sonucu gösterir.

Çeşitli çalışmalarda deneyin duyarlılığı %91-97, özgüllüğü %97-100 olarak bulunmuştur.

3.5. *C.difficile* Toksin A'nın belirlenmesi:

C.difficile ile ilişkili ishal tanısı için, dışkıda toksin A varlığını EIA yöntemiyle kart üzerinde gösteren ImmunoCard Toxin A (Meridian Diagnostics) kiti kullanılmıştır.

a) Deneyde Kullanılan Malzemeler

1. rnek zcs: %0,02 timerosal ve tamponlanmış protein zeltisi.
2. Enzim Konjugatı: %0,02 timerosal ve tamponlanmış protein çözeltisi içinde yabanturbu peroksidazı ile konjuge edilmiş *C.difficile* toksin A'ya spesifik monoklonal antikorlar.
3. Yıkama zeltisi: %0,01 thimerosal içeren tampon.
4. Substrat zeltisi: Tetrametil benzidin ve üre peroksit içeren tamponlanmış solüsyon.
5. XRE zeltisi: %0,02 sodyum azr içeren solüsyon.
6. Pozitif kontrol: %0,02 thimerosalli tampon içinde *C.difficile* toksin A.
7. Test Kartları: Her biri ayrı folyo içinde saklanmış ImmunoCard test kartlarında st blmde iki adet reaksiyonun izlendiği, hemen altlarında örneğin konulduğu iki adet giriş bulunmaktadır. Bu dört girişten solda yerleşmiş olan ikisi kontrol, sağdaki ikisi olgu sonucu olarak okunmaktadır.
8. 12x75mm'lik test tüpleri.
9. Aktarma pipetleri.

b) Deneyin Yapılışı: rnek çözücüsünden 200l test tüpüne konulur. zerine üç damla enzim konjugatı eklenerek tp vorteksle karıştırılır. Dışkı kıvamına bakılmaksızın pipetle alınmadan önce tümüyle karıştırılır. Pipetin zerindeki ilk işaret olan 25l çizgisine kadar dışkı çekilip test tüpü içine boşaltılır ve aynı pipetle nazik hareketlerle çekip bırakmaya devam edilir. 10 saniye vorteksle karıştırılır. Aynı pipetin ikinci işareti olan 150l çizgisine kadar dışkı süspansiyonu çekilir. Folyo içinden çıkarılan test kartının alt bölümünde yer alan iki

çukurun her birine 150µl dışkı süspansiyonu konulur. 22-25°C'de 5 dakika inkübe edilir (Bu süre içinde üstte yer alan reaksiyon çukurlarının ikisi de ıslanmamış ise kart atılarak işlem baştan tekrar edilir). Üstte bulunan her iki reaksiyon çukuruna üçer damla yıkama solüsyonu damlatılır ve tamamen emilmesi beklenir. Bu solüsyonun tamamı emildikten sonra yine üstteki her iki reaksiyon çukuruna üçer damla substrat solüsyonu damlatılır. 22-25°C'de 5 dakika bekletildikten sonra hemen üstteki iki reaksiyon çukuruna birer damla XRE çözeltisi damlatılır. XRE çözeltisi tamamen emilmesi beklenirken ilk 5 dakika içinde test sonucu okunur.

c) Sonuçların Değerlendirilmesi: Sol üstte yer alan pozitif kontrol çukuru her deneyde koyu mavi renk almalıdır. Eğer test çukurunda da aynı şekilde koyu mavi renk oluşmuş ise sonuç pozitifdir, yani dışkıda *C.difficile* toksin A bulunmaktadır. Test çukuru renksiz veya soluk yeşil, soluk gri ve soluk mavi renklerde ise sonuç negatiftir. Kontrol reaksiyon çukurunda mavi renk değişikliği oluşmamış ise, test reaksiyon çukurunda oluşan renk değişikliği dikkate alınmaksızın test geçersiz kabul edilir. Bu durumda deney en baştan tekrarlanmalıdır. Nadiren dışkıda çok yüksek miktarda toksin A bulunuyorsa test reaksiyon çukurunda pozitif sonuç alındığı halde kontrol reaksiyon çukurunda negatif sonuç gözlenir. Bu durumda dışkı iki kat daha seyreltilerek deney tekrarlanmalıdır.

Deney dışkının 1 ml'sinde 3 ng üzerindeki toksin miktarını saptayabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda bu testin duyarlılığı %82,7, özgüllüğü %98,1 bulunmuştur.

4. BULGULAR

Bölgemizde ishal yakınması ile başvuran ve akut gastroenterit tanısı konan hastalarda etiyolojik ajanları belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada 110 erişkin hastanın dışkı örnekleri incelenmiştir. Bu hastalardan 75'inde tanıyı desteklemek amacıyla hematolojik, biyokimyasal ve immünolojik testler de yapılmış, ancak bu testler doğrudan ishal etiyolojisinin belirlenmesine yönelik olmadığından burada verilmemiştir.

Görüşme ile sağlanan bilgilere göre, hastalarda bağışıklık sistemini zayıflatabilecek, bilinen bir hastalıkları yoktu. Anti HIV antikörleri olguların bir bölümünde (n:27 ,%24,5) araştırıldı. Bu hastaların hiçbirisinde Anti HIV pozitifliği saptanmadı. 1 erkek hastada lökopeni ve trombositopeni olmaksızın belirgin anemi ve 4 ay önce inguinal herni operasyonu sırasında 4 ünite kan transfüzyonu öyküsü saptandı, ancak hasta kontrole gelmediğinden anemi etiyolojisi ve altta yatan hastalık olup olmadığı belirlenemedi.

Çalışmaya alınan 59 (%53,6) erkek ve 51 (%46,4) kadından oluşan hasta grubunun yaş ortalaması 35,87($\pm$ 14,48) idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı aşağıda verilmiştir (Tablo III).

Tablo III. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları.

Yaş	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-
n	8	23	13	12	13	12	6	9	5	9
%	7,3	20,9	11,8	10,9	11,8	10,9	5,5	8,2	4,5	8,2

Olguların daha çok genç yaşlarda olduğu görülmektedir. Hastaların en fazla 20-24 yaş grubunda yer aldığı saptanmıştır (n:23,%20,9).

Hastaların %44,5'unda akut gastroenterit etkeni olarak en az bir patojen belirlenmiş, %55,5'inde ise etken belirlenememiştir (Tablo IV).

Tablo IV. İshalli hastalarda etkenlerin belirlenme oranları.

Olgular	Erkek	Kadın	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Etken belirlenen	22 (20)	27 (24,5)	49 (44,5)
Etken belirlenemeyen	37 (33,6)	24 (21,9)	61 (55,5)
Toplam	59 (53,6)	51 (46,4)	110 (100,0)

İshal etkenlerinin araştırıldığı hastaların tanıları Tablo V'te yer almaktadır.

Tablo V. Tanıların cinsiyete göre dağılımı.

Tanı	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Şigellozis	2	1,8	9	8,2	11	10,0
Salmonellozis	-	-	3	2,7	3	2,7
EPEC'ye bağlı ishal	-	-	1	0,9	1	0,9
<i>C.difficile</i> 'ye bağlı ishal	-	-	1	0,9	1	0,9
Şigellozis+Amebiyazis	-	-	1	0,9	1	0,9
Amebiyazis	5	4,5	6	5,4	11	10,0
Giyardiyazis	5	4,5	-	-	5	4,5
<i>Blastocystis hominis</i> 'e bağlı ishal	-	-	1	0,9	1	0,9
Amebiyazis+Giyardiyazis	1	0,9	-	-	1	0,9
Rotavirüs enfeksiyonu	6	5,4	5	4,5	11	10,0
<i>Candida</i> +Rotavirüs enfeksiyonu	1	0,9	-	-	1	0,9
<i>Candida</i> türlerine bağlı ishal	2	1,8	-	-	2	1,8
Spesifik etken belirlenemeyen	37	33,6	24	21,9	61	55,5
Toplam	59	53,6	51	46,4	110	100,0

Tanılar arasında sıklık açısından ilk 3 sırada intestinal amebiyazis (n:11,%10,0), şigellozis (n:11, %10,0) ve rotavirüs enfeksiyonu (n:11, %10,0) yer almaktadır.

3 (%2,7) olguda aynı anda iki patojen saptanmıştır.

Bakteriyel, viral ve protozoal mikroorganizma grupları halinde incelendiğinde, ishal etkeni olarak en yüksek oranda protozoonlar görülmekte (%38), bakteriyel ajanlar buna çok yakın bir oranda saptanmaktadır. Bütün patojenler içinde virüsler %22'lik payı almaktadırlar (Tablo VI).

Tablo VI. Etken mikroorganizma gruplarının ishallerdeki hastalıklardaki payları.

Etken	n	%
Protozoon	19	38
Bakteri	17	34
Virüs	11	22
Mantar	3	6

Etkenlerin sıklığı her patojen için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, en sık saptanan patojen *E.histolytica*'dır (n:13). Bunu *Shigella* türleri (n:12) ve rotavirüsler (n:11) izlemektedir. İshal etkeni olarak belirlenen patojenler Tablo VII'de sıralanmıştır.

Tablo VII. Hastalardan izole edilen patojenlerin sayı ve oranları.

Saptanan patojen	n	(%)
<i>E.histolytica</i>	13	(26)
<i>Shigella</i> türleri	12	(24)
Rotavirüs	11	(22)
<i>G.lambliia</i>	5	(10)
<i>Salmonella</i> türleri	3	(6)
<i>Candida</i> türleri	3	(6)
EPEC	1	(2)
<i>Blastocystis hominis</i>	1	(2)
<i>C.difficile</i>	1	(2)
Toplam	50	(100)

Dışkı kültürleri sonucunda olguların % 82,7'sinde (n:91) bakteriyel ya da fungal patojen belirlenememiştir. 1 olguda normal floranın kaybolup enterokok türlerinin hakim olduğu gözlenmiştir, ancak bu mikroorganizmalar barsak florasının üyesi olduğundan kültür sonucu normal flora olarak kabul edilmiştir. Normal floranın baskılandığı ve *Candida* türlerinin saf olarak ürediği 3 olguda etken *Candida* türleri olarak kabul edilmiştir. Tablo VIII'de kültür sonuçları gösterilmiştir.

Tablo VIII. Dışkı kültürleri değerlendirme sonuçları.

Kültür sonucu	n	%
Normal flora	91	82,7
<i>Shigella</i> spp.	12	10,9
<i>Salmonella</i> spp.	3	2,7
<i>E.coli</i> (EPEC)	1	0,9
Flora kaybolmuş, saf <i>Candida</i> spp.	3	2,7

Hastaların %14,5 (n:16)'inden patojen bakteri izole edilmiştir. İzolatların oranı aşağıda verilmiştir (Tablo IX).

Tablo IX . Hastalardan izole edilen patojen bakterilerin türlerine göre dağılımı.

İzole edilen bakteri	n (%) [*]	% [§]
<i>Shigella sonnei</i>	6 (5,5)	40,0
<i>Shigella flexneri</i>	4 (3,6)	26,7
<i>Shigella boydii</i>	2 (1,8)	13,3
<i>Salmonella enteritidis</i>	2 (1,8)	13,3
<i>Salmonella arizonae</i>	1 (0,9)	6,7
EPEC	1 (0,9)	6,7
Toplam	16 (14,5)	100,0

(*: Bütün etkenler arasındaki oran, § :Bakteriyel patojenler arasındaki oran)

74 hastadan izole edilen *E.coli* kolonileri EPEC yönünden araştırılmış, sadece 1 olguya ait 3 koloninin hepsi polivalan antiserum ile aglütinasyon vermiştir.

Olguların hiçbirinde *E.coli* O157:H7 saptanmamıştır.

Hastalarımızda etken olarak *Yersinia* ve *Campylobacter* türleri izole edilmemiştir.

İzole edilen *Shigella* ve *Salmonella* türlerinde antibiyogram yapılmıştır. *Shigella* izolatlarının 10(%83,3)'unda en az bir antibiyotiğe direnç saptanmıştır. Bu dirençli izolatların tamamında (n:10,%83,3) trimetoprim-sulfametoksazol direnci dikkati çekmektedir (Tablo X).

Tablo X. Antibiyotiklerin izole edilen suşlara karşı aktiviteleri.

Antibiyotik	Duyarlı (%)	OrtaDirençli(%)	Dirençli(%)
Ampisilin	10 (66,7)	1 (6,7)	4 (26,7)
Ampisilin-Sulbaktam	12 (80,0)	3 (20,0)	-
Aztreonam	14 (93,3)	1 (6,7)	-
Sefotaksim	14 (93,3)	1 (6,7)	-
Seftriakson	14 (93,3)	-	1 (6,7)
Siprofloksasin	14 (93,3)	1 (6,7)	-
Tikarsilin-Klavulonat	13 (86,7)	1 (6,7)	1 (6,7)
Trimetoprim-Sulfametoksazol	5 (33,3)	-	10 (66,7)

Salmonella türlerinde direnç saptanmamıştır. *Shigella* türlerinde ampisilin direnci (orta derece ve yüksek direnç birlikte) %33,4, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %66,7'dir. Seftriakson (%6,7) ve tikarsilin-klavulonat (%13,4) direnci de saptanmıştır.

36(%32,7) olguda Sabouraud agarda mantar üremesi saptanmıştır. Bunların %94,4(n:34)'ü *Candida*, %5,5(n:2)'i *Aspergillus* türleridir. *Aspergillus* türleri patojen kabul edilmediğinden değerlendirmeye alınmamıştır. *Candida* türlerinin jerm tüp testi ile tiplendirilmesi sonucunda hastaların %12,7(n:14)'ünde *C.albicans*, %18,8(n:20)'inde *albicans* dışındaki *Candida* türleri bulunmuştur. Bu olgular içinde sadece 3 (%2,7) hastada saptanan saf *Candida* üremeleri etkenler arasında değerlendirmeye alınmıştır (Tablo XI).

Tablo XI. Dışkı kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri.

	C.albicans		C.albicans dışı		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Saf olarak üreme	1	0,9	2	1,8	3	2,7
Toplam	14	12,7	20	18,8	34	30,9

Bize başvurmadan önce çeşitli nedenlerle antibiyotik kullanma öyküsü alınan 16 (%17,6) hastanın dışkı örneklerinde *C.difficile* toksin A araştırılmıştır. 1 (%6,3) olguda toksin A pozitifliği saptanmıştır. Tüm olgular içindeki oran ise %0,9'dur.

Akut gastroenteritli olgularımızdan birinde *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi tespit edildi. Hasta 58 yaşında, erkek idi ve çalışılan parametreler çerçevesinde başka bir etiyolojik ajan belirlenemedi. Bir başka olgu (18 yaşında,erkek) bruselloz tanısı konularak çalışma dışı bırakıldı.

5. TARTIŞMA

Enfeksiyöz gastroenterit bütün dünyada en sık görülen hastalıklar arasında, üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Tüm enfeksiyonların %16'sını teşkil eder ve bir kişide yıllık ortalama 1,52'dir. Geri kalmış bölgelerde ve küçük yaşlarda morbidite ile birlikte mortalite de önemli ölçüde artar. Bütün yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde gelişmiş ülkelerde rotavirüsler (başlıca 2 yaş altında,%8-50) ve Norwalk benzeri virüsler(%10-27) önemli etkilendirler. Gelişmekte olan ülkelerde ise bahsedilen ajanlar daha düşük , enterik adenovirüsler ise daha yüksek oranda saptanırlar. Genel olarak, gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel ajanlar daha ön plana çıkarlar ve bunlar arasında sırasıyla enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri, *Campylobacter* türleri ve enteropatojenik *E.coli* (EPEC) sık görülür. Gelişmiş ülkelerde ise bu etkenlerden ETEC ve *Shigella* dışında kalanlar daha seyrek görülür. Paralel şekilde, protozoonlara bağlı ishallerin prevalansı gelişmekte olan ülkelerde 2-10 kat daha fazladır (45,55).

Etiyolojik ajanlardaki farklılık çeşitli faktörlere bağlıdır. Enfeksiyöz ajanla bir ya da birkaç kez karşılaşma sonucu bağışıklık gelişmesi erişkin ve çocuk yaş gruplarında ishal etkenlerinin farklılığından sorumludur. Endüstrileşmiş ülkelerde hazır ve donmuş gıdaların tüketimindeki artış, dikkatleri *E.coli* O157:H7 üzerine çekmiştir. Kontamine olan yiyeceklerin iyi pişirilmemesi sonucu bulaşan ve salgınlara yol açan bu bakteri dondurulmuş gıda teknolojisinin henüz gelişmediği ülkelerde önemli bir gastroenterit etkeni değildir. Aksine, gıda hazırlanması ve pazarlaması sırasında temizlik koşullarının yerine getirilmediği, su şebekelerinin uygun yapılamadığı ülkelerde *Shigella* ile *Salmonella* gibi bakterilere ve protozoonlara bağlı ishaller sıktır. İshal etkenlerinin dağılımının bilinmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından önemli bir parametredir. Turist ishali ya da yüksek risk taşıyan bazı durumlarda ampirik antimikrobiyal tedavinin hastalığın düzelmesinde etkili ve gerekli olduğu gösterilmiştir. Ancak taşıyıcılığın uzamasına ve rekürrens insidansını artırması nedeniyle *Salmonella* gastroenteritlerinde (özel konakta enfeksiyon ve bakteriyemi ile seyreden olgular dışında) ampirik tedavi önerilmemektedir. Ayrıca izole edilen bakterilerde florokinolonlara karşı giderek artan oranda direnç saptanmaktadır. Bu durum özellikle *Campylobacter* türlerinde belirgindir. Son dönemlerde ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olmadığı bir başka durum olan viral gastroenteritler erişkin hastalarda da dikkat çekmektedir. İshal etiyojisinin bilinmesi her ne kadar gereğince kullanılsa da toplumun sosyal, kültürel ve ekonomik düzeyini gösteren ve gelişme yolunda izlenecek politikalara ışık tutan veriler sağlar (45,55,56,86,118).

Bizim hastalarımızın yaşları 15-75 arasında idi ve hiçbirinde bilinen bir immünsupresyon faktörü yoktu. Akut gastroenterit tablosu 20-24 yaşlarda daha sık saptandı. Genellikle genç hastalarda ishalli hastalıklar daha sık görülmektedir. Ev dışında hazırlanmış yiyeceklerle beslenme alışkanlığının gençlerde fazla olması buna katkıda bulunmuş olabilir.

Olguların 49 (%44,5)'unda ishal etkeni belirlendi. Bu konuda yapılan araştırmalarda erişkin yaş grubunda ishal etkeninin belirlenme oranı %43,1-58,4 arasında değişmektedir. Sadece erişkin hastaların değerlendirildiği yayınlar nispeten azdır. Çocuk yaş grubunu kapsayan ya da çocuk yaş grubunu da içeren çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmekle birlikte bu yaş grubunda etken olarak viral ajanların oranı daha yüksektir. Örneğin Ankara'da çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada bakteriyolojik ve parazitolojik incelemeler yapılarak olguların %14,7'sinde etken belirlenebilmiştir. Etiyolojik ve epidemiyolojik çalışmaların büyük bir bölümü turist ishali konusundadır. Bu yayınlarda da en az bir ajanın belirlendiği olgu oranı %31,7-60 arasında değişmektedir (24,51,86,118,129).

Çalışmamızda, %38 oranda protozoonların, %34 oranda bakteriyel patojenlerin ve %22 oranda virüslerin ishal etkeni olduğu görülmüştür. Sıklık açısından, ilk üç sırada yer alan mikroorganizmalar *E.histolytica*, *Shigella* türleri ve rotavirüslerdir.

İntestinal amebiyazis çeşitli coğrafik bölgelerde değişen oranlarda saptanmaktadır. İstanbul'da %2'nin altında, yurt dışında yapılan çalışmalarda ve turist ishaliinde %0,6-5,4 oranlarda saptanmıştır. Çalışmamızda enfekte eden süşun (*E.histolytica* veya *E.dispar*) ayırımı yapılamamıştır. Ancak endemik bölgelerde taşıyıcılık oranları %5-50 civarında olduğu ve ülkemizde doğuya doğru gidildikçe insidansın artış gösterdiği bilinmektedir. Kaleli ve ark. tarafından, Pamukkale Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, ishalli hastaların %7,9'unda *E.histolytica* saptandığı bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda bulunan %10,0 intestinal amebiyazis oranı bölgemizdeki beslenme alışkanlığı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bölgemizde görülen ishal olgularında dizanteri kliniğinin bulunup bulunmadığı sorgulanmalı, tanı konulamayan olgularda, protozoonların dışkı tetkininde her zaman görülemeyeceği hatırlanmalı ve mikroskopik incelemeler gerekirse tekrarlanmalıdır (34,44,68,87,118).

Gelişmekte olan ülkelerde yaş belirtilmeyen araştırmalarda *Shigella* türleri en sık saptanan patojenlerdir. İstanbul'da olgu yaş grubunun belirtilmediği bir yayında en yüksek oranda (%10,89) *Shigella* türleri etken olarak bulunmuştur. *Shigella*'lar Filipinler'de, Batı Tayland'da ve Lao'da erişkin hastalarda yapılan iki çalışmada da (sırasıyla %38,7, %12,4 ve %10,6) en sık rastlanan etken olduğu halde Orta Afrika Cumhuriyeti'nde (Bangui,1998) *Salmonella*(%21,7) türlerinden daha seyrek (%5,1) bulunmuştur. Turist ishallerinin %2,1-

11,1'inde *Shigella* etkendir. Otkun ve Yüce de İzmir bölgesinde dışkıdan izole edilen bakteriler arasında, 16 yaş üzerindeki bireylerde *Shigella* ve *Salmonella*'ları eşit oranlarda (%11,7) bulmuşlardır. Kaleli ve ark. ise, gastroenterit etkenleri arasında *Shigella* türlerinin oranını %6,0 olarak bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda *Shigella*'lar en sık görülen bakteriyel etkendir (1,36,44, 68,87,121,130).

Bu çalışmada izole edilen *Shigella* türleri arasında en sık saptanan *S.sonnei*'dir. Bu tür daha çok endüstrileşmiş bölgelerde, *S.flexneri*, *S.dysenteria* ve *S.boydii* gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. Ancak toplumda karşılaşma oranı ve bağışıklık baskın olan türün değişmesine yol açar. Çalışmamızda, *S.flexneri* ve *S.boydii* daha düşük oranlarda izole edilmiştir. Daha ağır klinik tablo oluşturduğu bilinen *S.dysenteria* ise hiç izole edilmemiştir. İzmir'de yapılmış bir çalışmada ise *S.flexneri* en fazla saptanan tür olup bunu *S.boydii* izlemektedir. Bu farklılığın, toplumdaki bağışıklık düzeyinden kaynaklandığı düşünülmektedir (87,97).

Bu çalışmada *Shigella* türlerinde antimikrobiyal ajanlara karşı belirlenen direnç dikkat çekicidir. Uzun süreden beri *Shigella* ve *Salmonella*'larda antibiyotik direncinin önemli bir tehdit olduğu vurgulanmaktadır. Klasik antimikrobiyal ajanlar olan ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol bir çok hekim tarafından ampirik tedavi amacıyla yüksek oranda kullanılmaktadır. Ancak saptanan yüksek direnç oranları, bu antibiyotiklerin artık ishal tedavisinde kullanılamayacağını göstermektedir. Sonuçlarımıza göre kinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinler halen etkilidirler. Buna göre ampirik tedavide bahsedilen ajanların seçimi uygun olmakla birlikte tedavinin kültür ve antibiyogram sonuçlarına dayanılarak yönlendirilmesi en akılcı yaklaşımdır (10,29).

Bu araştırmada erişkinlerde görülen ishallerde rotavirüslerin de önemli rolü olduğunu saptandı. Yurt dışındaki çeşitli çalışmalarda rotavirüslerin erişkin ishallerine neden olduğu ve salgınlara yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca turist ishallerinde de rotavirüsler değişen oranlarda saptanmaktadırlar. Bazı yayınlarda rotavirüs ishallerinde erişkinlerdeki klinik tablonun da ağır seyredebildiği vurgulanmaktadır. Erişkin gastroenteritlerinde etken olarak rotavirüslerin tespit edildiği olgular %2-19 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bizim bulduğumuz %10 oranı, bu oranlara uygundur. Ç.Ü.T.F. Hastanesi'ne başvuran 5 yaş altındaki ishallerde rotavirüs prevalansının kış aylarında %20,39'a ulaştığı saptanmıştır. Bölgemizde de erişkin ishallerinde rotavirüslerin etken olabileceği ve testlerle ayırım yapılabileceği hatırlatılmalıdır. Böylece olguların önemli bir bölümünde antibiyotik tedavisinin gerekmediği ve semptomatik tedavinin yeterli olabileceği bir kez daha ortaya çıkmıştır (24,36,47,86,128).

Hastalarımızda *Salmonella* türlerinin görülme sıklığı %2,7'dir. Çocuk yaş grubunda ve turist ishali olduğu gibi erişkin ishallerinde de çok değişen oranlarda (%1,4-21,7) bildirilmektedir. İzole ettiğimiz *Salmonella* türlerinde antibiyotik direnci saptanmamıştır. Antimikrobiyal tedavi sadece bakteriyemi riski olan hastalara verilmelidir. Ancak salmonelloz olgularında, dirençli suşun etken olabileceği düşünülerek antibiyotik seçilmelidir (50,104).

Bir çok *E.coli* suşu son zamanlarda ishal etkeni olarak öne çıkmıştır. Genellikle çocuklarda ishal etkeni olmakla birlikte, başlıca turist ishallerinde rol oynadığı ve gelişmiş ülkelerde yaşayan erişkinlerde de ishale yol açtığı bildirilmektedir. Bu durum hastalığın gelişmesinde bağışıklığın önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Hollanda'da, bir çalışmada ishalleri erişkin hastaların %6,5'inde, kontrol grubunun %2'sinde dışkıdan EPEC izole edilmiştir. İzmir'de yapılan bir araştırmada da, EPEC prevalansı küçük yaşlarda daha yüksek bulunmuştur. EPEC'ye bağlı ishal çalışmamızda %0,9 oranda saptanmıştır. Bu oran yaş grubu dikkate alındığında benzer çalışmalarla uyumludur. Olasılıkla EPEC'ye bağlı ishaller bölgemizde daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaktadır (34,36,97,103,121).

E.coli O157:H7 daha çok teknolojik olarak gelişmiş ülkelerde kanlı ishaller yapmakta ve ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Çalışmamızda olguların hiçbirisinde etken olarak bulunmamıştır. Daha önce yine Ç.Ü.T.F. Hastanesi'nde yapılan ve 799 dışkı örneğinin incelendiği bir çalışmada *E.coli* O157:H7 oranı %0,75 bulunmuştur. Kaleli ve arkadaşları, Pamukkale Üniversitesi'ne başvuran ishalleri hastaların %0,1'inde *E.coli* O157:H7 tespit etmişlerdir. Diğer etkenlere göre daha az sıklıkta rastlandığı halde klinik tablonun ağır seyredebilmesi ve HÜS'a yol açabilmesi nedeniyle *E.coli* O157:H7 dışkı kültürlerinde rutin olarak taranmalıdır (4,55,68).

Campylobacter türleri *Salmonella* türlerine yakın oranlarda bildirilmekle birlikte daha çok çocuk ishallerinde rol oynamaktadır ve erişkinlerde nadiren hastalık yapmaktadır. Ç.Ü.Tıp Fakültesi'nde yapılan bir tez çalışmasında ishalleri çocukların %2,94'ünde, kontrol grubunun %2,86'sında dışkı örneklerinden *C.jejuni* izole edilmiştir. Ankara'da yapılan bir çalışmada 14 yaş altındaki ishalleri çocukların %6'sının dışkı kültürlerinde üretilmiştir. Bizim araştırmamızda etken olarak *Campylobacter* türlerinin saptanmaması, hastaların erişkin yaş grubunu kapsamamasına bağlı olabilir (75,129).

Yersinia türleri genellikle soğuk bölgelerde saptanmaktadır. Kaya ve arkadaşları Erzurum'da 128 hastayı inceledikleri çalışmada 2 hastada (%1,8) *Y.enterocolitica* izole edildiğini, ancak tiplendirme yapılamadığını bildirmişlerdir. Ilıman iklimli ülkelerde ve Türkiye'de *Y.enterocolitica* izole edilememekte ya da düşük oranlarda saptanmaktadır.

Bölgemiz iklim koşulları göze alındığında etkenler arasında *Yersinia*'ların etken olduğu ishal oranının düşük olması beklenebilir (36,44).

Vibrio türleri genellikle endemik bölgelerde izole edilmektedir. *V.cholera* epidemiler dışında ülkemizde ve bölgemizde saptanmamaktadır. Ancak Türkiye'nin bölgesel ilişkileri nedeniyle *V.cholerae* O139 ve el Tor suşları ile gelişecek epidemilerle her an karşı karşıya kalabilir. Daha önce yaşanmış epidemiler sırasında koleralı olguların saptanarak bildirimlerinin yapıldığı, fakat bu olguların T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilmediği belirtilmektedir. Ayrıca Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerimizde el Tor suşlarına ait yerleşik odaklar olduğu tahmin edilmektedir. Araştırmamızda da Adana içinde gelişen ishaller arasında kolera ve diğer *vibrio* enfeksiyonlarının önemli yer tutmadığı söylenebilir. Ancak yeni epidemiler gelişebileceği unutulmamalıdır (49).

Candida türlerinin ishale yol açtığı iddia edilmekle birlikte bu konu henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Özellikle antibiyotik kullanımından sonra *Candida*'lara bağlı ishal ortaya çıktığı yolunda çok sayıda yayın mevcuttur. Biz hastalarımızda normal aerob floranın baskılandığı ve saf olarak *Candida* üretildiği durumlarda *Candida* türlerini ishal etkeni olarak kabul ettik. Bu hastalardan görüşme yoluyla alınan bilgilerde bilinen bir immünosupresif durum saptanamadı. Hastaların 2'sinde AntiHIV(-) bulundu. Üçüncü hastada AntiHIV testi yapılamadı, ancak hastanın 4 ay önce inguinal herni operasyonu geçirme öyküsü vardı. Bahsedilen operasyon sırasında hastaya 4U kan verilmişti. Kan transfüzyonuna rağmen polikliniğimizdeki muayenesinde derin anemi saptandı. Lökosit ve trombosit sayısı normal olan hasta kontrole gelmediği için anemi etiyolojisi ve immünosupresyon durumu belirlenemedi. Çalışmamızda *Candida* türlerinin ishal etkeni olabileceği ancak gastroenterit oluşumunda rol oynayabilecek konağa ve patojene ait faktörlerin daha ileri çalışmalarla belirlenmesi gereklidir (58).

Protozoonlardan *Giardia lamblia* kronik ishale olduğu gibi akut ishale de rol oynayabilmektedir. Bizim hastalarımızda saptanan oran (%4,5), ülkemizde saptanan giardiyazis oranları (%2-10) ile uyumludur (87).

Etiyolojik ajan belirleyemediğimiz akut gastroenteritli olgulardan birinde *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemisi tespit edildi. Genel durum bozukluğu, ileri yaş ve ishal nedeniyle kliniğe yatırılan hastanın fizik muayenesinde bilateral akciğer alt loblarında kreptan raller saptanmıştı. Hasta ön planda üşüme, titreme, ateşten yakındığı halde öksürük, balgam ve yan ağrısı gibi pnömöni için tipik sayılabilecek şikayetlerden bahsetmiyordu. Gelişinde alınan kan ve balgam kültürlerinde *S.pneumoniae* üredi.

İshal bir çok sistemik hastalığa eşlik edebilmekte ve klinik tabloyu maskeleyebilmektedir. Struelens ve ark., İshal Tedavi Merkezi'nde yatırılan hastalarda bakteriyemi ile seyreden olguları incelemişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında enterik patojenlerin ve diğer gram negatif bakterilerin yanı sıra hastaların %18'inde solunum yolları patojenlerinin ishalle birlikte bakteriyemi etkeni olduğunu göstermişlerdir. Bu etkenler sıklık sırasına göre *S.pneumoniae* (%11,8), *H.influenzae* (%4,7), *N.menengitidis* (%0,6), β -hemolitik streptokoklar (%0,6) ve *B.catarrhalis* (%0,3) etken olarak belirlenmiştir. Bakteriyemi sırasında belirlenemeyen bir enterik patojenin aynı anda enfeksiyon yapmasına ya da doğrudan bakteriyemiye bağlı olarak ishal görülebilmektedir (119).

Bruselloz tanısı konularak çalışma dışı bırakılan 18 yaşında bir erkek hasta polikliniğimize halsizlik ve 15 günden beri ishal şikayetiyle başvurmuştu. Olgunun çalışma dışı bırakılmasının nedeni hastalığın ender olarak ishalle seyretmesine rağmen enterik patojen olarak kabul edilmemesidir. Bu hastanın eklem ağrısı, ateş gibi yakınmalardan bahsetmemesi dikkat çekicidir. Rutin serolojik incelemeler sırasında *Brucella* standart aglütinasyon testinde 1/1280 dilüsyonda antikor pozitifliğinin saptanması üzerine hastaya bruselloz tedavisi başlanmış ve hasta tedaviye cevap vermiştir. Literatürde sadece ishalle başvuran bir bruselloz olgusu Locutura ve ark. tarafından bildirilmiştir. İshal ile başvuran olgularda bruselloz da akla gelmelidir (81).

SONUÇLAR

1. Bölgemizde, etiyojisi belirlenen ishallerde, protozoonlar (%38) ve bakteriler (%34) en önemli etkilendirler.
2. İshalli hastaların tedavisinde öncelikle hastanın genel durumu, dehidrate olup olmadığı belirlenmeli, daha sonra tanı yöntemlerine başvurarak spesifik antimikrobiyal tedavi planlanmalıdır.
3. Bakteriyel gastroenteritlerde, antimikrobiyal tedavi endikasyonları iyi belirlenmelidir. Basilli dizanteri tablosu olmayan, bakteriyemi riski taşımayan ve bağışıklık sistemi sağlam, sağlıklı konaklarda gereksiz antibiyotik verilmemelidir.
4. Ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol artık intestinal enfeksiyonlarda tercih edilmemesi gereken antimikrobiyal ajanlardır. Ampirik tedavi verilmesi gereken olgularda kinolonlar veya üçüncü kuşak sefalosporinler seçilebilir.
5. Bölgemizde *E.histolytica*'ya bağlı ishaller önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle etkeni belirlenememiş ishallerde tekrarlayan dışkı incelemeleri yarar sağlayabilir.
6. Rotavirüsler sanılanın aksine erişkin ishallerinde de yüksek oranda etkilendirler. Bu nedenle tanısal incelemeler sırasında da, tedavi aşamasında da akla gelmelidir.
7. İshalli hastalarda ampirik tedavi yapılması yerine tanı yöntemlerinin kullanılması tedavinin etkinliğini artıracaktır.
8. Uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi hem maliyeti hem de patojenlerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimini azaltacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Adkins HJ, Escamilla J, Santiago LT, Ranoa C, et al: Two-year survey of etiologic agents of diarrheal diseases at San Lazaro Hospital, Manila, Republic of Philipinnes. **J Clin Microbiol** 1987; 25:1143-1147.
2. Ahmed M, McAdam KPWJ, Sturm W, et al: Systemic manifestations of invasive amebiasis. **Clin Infect Dis** 1992; 15:974-982.
3. Akdeniz H, Irmak H, Yılmaz H, ve ark: Bağırsak amibiyazlı 110 olgunun tedavi sonuçları. **Türkiye Parazitoloji Dergisi** 1998; 4:88-91.
4. Aksungur P, Yaman A: Ç.Ü. Balcalı Hastanesi'nde gaita örneklerinden *Escherichia coli* O157:H7 izolasyonu. **Ç.Ü.Tıp Fak Dergisi** 1995;20:17-21.
5. Akyar I, Rota S: *Vibrio cholera* O139. **Flora** 1997;2:66-69.
6. Allos BM, Blaser MJ: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. **Clin Infect Dis** 1995;20,1092-1101.
7. Allos BM: *Campylobacter* Infections, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA,1998; 726-733.
8. Anand A, Bashey B, Mir T, et al: Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. **Am J Gastroenterol** 1994; 89:519-523.
9. Ardıç N, Tanyüksel M, Doğanca L, ve ark: Patojen ve nonpatojen *Entamoeba histolytica* zimodemlerinin araştırılması. **Flora** 1998; 3:125-133.
10. Arslan H, Kılıç D, Kurt H, ve ark: *Shigella* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu. **İnfeks Derg** 1998; 12:177-179.
11. Baird-Parker AC: Foodborne salmonellosis. **Lancet** 1990; 336:1231-5.
12. Bartlett JG: *Clostridium difficile* Associated Diarrhea and Colitis, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA,1998; 748-756.
13. Baysallar M, Baylan O: Viral gastroenterit etkenleri. **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi** 1996;53:1-6
14. Bennish M.L., Salam MA, Hossain MA, et al: Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: Increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. **Clin Infect Dis** 1992;14:1055-1060.

15. Bennish ML, Salam MA, Khan WA, et al: Treatment of Shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5- day therapy. **Ann Int Med** 1992; 117:727-734.
16. Bentley AH, Patel NB, Sidorczuk M, et al: Multicentre evaluation of a commercial test for the rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-mediated antibiotic-associated diarrhea. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1998;17:788-790.
17. Bieber D, Ramer SW, Wu CY, et al: Type IV pili, transient bacterial aggregates, and virulence of enteropathogenic *Escherichia coli*. **Science** 1998; 280:2114-2117.
18. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 8.Basım, Barış Yayınları, İzmir,1993;4-13.
19. Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis. **N Engl J Med** 1991; 325:252-254.
20. Blacklow NR: Caliciviruses and Astroviruses, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition,Saunders, USA,1998;2275-2281.
21. Blacklow NR: Viral Gastroenteritis, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition,Saunders, USA,1998;756-760.
22. Blahova J, Kralikova K, Kremery V, et al: Transferrable resistance to cefotaxime, ceftazidime, and aztreonam and production of extended spectrum of beta lactamase in a strain of *Salmonella enteritidis*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1997;16:703-705.
23. Bottone EJ: *Yersinia enterocolitica* Infections, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition,Saunders, USA,1998;733-738.
24. Bourgeois AL, Gardiner CH, Thornton SA, et al: Etiology of acute diarrhea among United States Military Personnel deployed to South America and West Africa. **Am J Trop Med Hyg** 1993; 48:243-248
25. Buterton JR, Calderwood SB: Acute Infectious Diarrheal Diseases and Bacterial Food Poisoning, in Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al) 14th edition,McGraw-Hill, USA,1998; 796-801.
26. Chaicumpa W, Ruangkunaporn Y, Burr D, et al: Diagnosis of typhoid fever by detection of *Salmonella typhi* antigen in urine. **J Clin Microbiol** 1992;30:2513-2515.
27. Choo KE, Oppenheimer J, Ismail AB, et al: Rapid diagnosis of typhoid fever by dot enzyme immunoassay in an endemic area. **Clin Infect Dis** 1994;19:172-176.
28. Clavel A, Olivares JL, Fleta J, et al: Seasonality of cryptosporidiosis in children. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1996;15:77-79.

29. Coşkun D, Göktaş P, Ceran N, ve ark: Dışkıdan izole edilen patojen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. **İnfeksi Derg** 1998; 12: 481-484.
30. Çelik AF, Turna H: İshalde patogeneze. İshal (Ed Öztürk R) İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No:13, İstanbul,1998; 36-49.
31. Davis LJ, Soave R: *Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora, Microsporidia, Dientamoeba*, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 2442-2455.
32. Dizer U, Beker CM, Hayat L: Antibiyotik nedenli *Clostridium difficile* enfeksiyonunun klinik tanı ve tedavisi. **Flora** 1998; 3:165-170.
33. Doyle MP: Pathogenic *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, and *Vibrio parahaemolyticus*. **Lancet** 1990; 336:1111-1115.
34. Dökmetaş İ, Yalçın AN, Bakır M, ve ark: Gastroenteritli 100 olguda parazit ve maya hücrelerinin rolü. **Türkiye Parazitoloji Dergisi** 1994; 18:475-478.
35. DuPont H: Shigella Species (Bacillary Dysentery) , in Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) Fourth Edition, Churchill Livingstone, USA, 1995; 2033-2038.
36. Eccheverria P, Hoge CW, Bodhidatta L, et al: Etiology of diarrhea in a rural community in Western Thailand: Importance of enteric viruses and enterovirulent *Escherichia coli*. **J Infect Dis** 1994; 169:916-919.
37. Eisenstein B: *Enterobacteriaceae*, in Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) Fourth Edition, Churchill Livingstone, USA, 1995; 1964-1980.
38. Enriquez FJ, Avila CR, Santos JI, et al: *Cryptosporidium* infections in Mexican children: Clinical, nutritional, enteropathogenic, and diagnostic evaluations. **Am J Trop Med Hyg** 1997; 56: 254-257
39. Farthing MJG: *Giardia lamblia*, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 2399-2407.
40. Fekety R, Shah AB: Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. **JAMA** 1993; 269:71-75.
41. Ferroni A, Merckx J, Ancelle T, et al: Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a pediatric service. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1997; 16:928-933.

42. Friedman LS, Isselbacher KJ: Diarrhea and Constipation, in Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al) 14th edition, McGraw-Hill, USA, 1998; 236-244.
43. Galofré J, Moreno A, Mensa J, et al: Analysis of factors influencing the outcome and development of septic metastasis or relapse in *Salmonella* bacteremia. **Clin Infect Dis** 1994; 18:873-878.
44. Germani Y, Minssart P, Vohito M, et al: Etiologies of acute, persistent, and dysenteric diarrheas in adults in Bangui, Central Africa Republic, in relation to Human Immunodeficiency Virus serostatus. **Am J Trop Med Hyg** 1998; 59:1008-1014.
45. Guerrant R, Bobak D: Bacterial and protozoal gastroenteritis. **N Engl J Med** 1991; 325:327-339.
46. Guerrant RL, Bobak DA: Nausea, Vomiting, and Noninflammatory Diarrhea, in Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) Fourth Edition, Churchill Livingstone, USA, 1995; 965-978.
47. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, et al: Diarrhea in developed and developing countries. **Rev Infect Dis** 1990; 12 (Suppl 1):S41-S50.
48. Guiney DG, Fang FC, Krause M, et al: Biology and clinical significance of virulence plasmids in *Salmonella* serovars. **Clin Infect Dis** 1995; 21(Suppl 2): S146-151.
49. Gün H: Kolera:Türkiye'de güncel durum. 5. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İstanbul, 4-6 Eylül 1995.
50. Günaydın M, Leblebicioğlu H, Çınar T: *Salmonella* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları **Klinik Derg** 1996; 9:150-151.
51. Haberberger, Jr RL, Lissner CR, Podgore JK, et al: Etiology of acute diarrhea among United States Embassy personnel and dependents in Cairo, Egypt. **Am J Trop Med Hyg** 1994; 51:870-874
52. Hamer D, Keusch GT: Protozoal gastrointestinal infections. **Curr Opin Infect Dis** 1992; 5:88-98.
53. Herrmann JE: Rotaviruses and Other Reoviridae, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 2193-2200.
54. Heyworth MF: Immunology of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections. **Clin Infect Dis** 1992; 166: 465-472.
55. Hines J, Nachamkin I: Effective use of the clinical microbial laboratory for diagnosing diarrheal diseases. **Clin Infect Dis** 1996; 23:1292-1301.

56. Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, et al: Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. **Clin Infect Dis** 1998; 26:341-345.
57. Horwitz MS: Adenoviruses, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 2012-2022.
58. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, et al: Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. **Clin Infect Dis** 1998; 27:702-710.
59. Hung T, Chen GM, Wang CG, et al: Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. **Lancet** 1984; 1:1139-1142.
60. Huppertz HI, Rutkowski S, Aleksic S, et al: Acute and chronic diarrhea and abdominal colic associated with enteroaggregative *Escherichia coli* in young children living in western Europe. **Lancet** 1997; 349:1660-1662.
61. James VLA, Lambden PR, Caul EO, et al: Seroepidemiology of human group C rotavirus in the UK. **J Med Virol** 1997; 52:86-91.
62. Janoff EN: Therapy for enteric protozoa. **Curr Opin Infect Dis** 1991; 4: 820-825.
63. Jelinek T, Peyerl G, Löscher T, et al: Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of *Entamoeba histolytica* in stool samples. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1996; 15:752-755.
64. Jensen GL, Bross JE, Bourbeau PP, et al: Risk factors for *C.difficile* stool cytotoxin B among critically ill patients: Role of sucralfate. **J Infect Dis** 1994; 170:227-230.
65. Jernigan J, Guerrant RL, Pearson RD: Parasitic infections of the small intestine. **Gut** 1994; 35:289-293.
66. Johnson S, Gerding DN: *Clostridium difficile*-Associated diarrhea **Clin Infect Dis** 1998; 26:1027-1036
67. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al: Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. **N Engl J Med** 1999; 341:1645-1651.
68. Kaleli İ, Şengül M, Özen N, ve ark: Gastroenteritli olgularda *Escherichia coli* O157'nin araştırılması. **İnfeksi Derg** 1999; 13:235-238.
69. Kapikian AZ: Viral gastroenteritis **JAMA** 1993; 269:627-630.
70. Karch H: Control of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection: The need for a network involving microbiological laboratories and clinical and public health institutions. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1996; 15:276-280.

71. Kaya A, Erol S, Yılmaz Ş: Erişkinlerde gastroenteritlerin *Yersinia enterocolitica* yönünden incelenmesi. *Flora* 1997; 2:154-155.
72. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT: *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:257-262.
73. Keusch GT: *Shigella*, in *Infectious Diseases* (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 1804-1810.
74. Keusch GT: *Sigello*sis, in *Infectious Diseases* (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 694-699.
75. Kılıç NB: Çocukluk çağı akut gastroenteritlerinde *Campylobacter jejuni* insidansının kültür ve ELISA testi ile araştırılması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye, 1992
76. Koeleman JGM, Regensburg DF, van Katwijk F, et al: Retrospective study to determine the diagnostic value of the Widal test in a nonendemic country. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:167-170.
77. Koornhof HJ, Smego RA, Nichol M: Yersiniosis II: The pathogenesis of *Yersinia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:87-112.
78. Korman TM, Varley CC, Spelman DW: Acute hepatitis associated with *Campylobacter jejuni* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:678-681.
79. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ: Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistant is prevalent. *Clin Infect Dis* 1995; 21:536-541.
80. Leloğlu N: Erzurum ve dolaylarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının serotiplerini tesbiti üzerine araştırmalar. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi. Ankara, 1968.
81. Locotura L., Duenas C, Mijan A, et al: Diarrhoea as the first manifestation of Brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:135-136
82. Lorber B: Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1-9.
83. Lowry PW, McFarland LM, Peltier BH, et al: *Vibrio* gastroenteritis in Louisiana: A prospective study among attendees of a scientific congress in New Orleans. *J Infect Dis* 1989; 160:978-984.
84. Ludwig K, Petric M, Blanchette V, et al: Isolated thrombocytopenic purpura associated with infection due to verocytotoxin (Shiga toxin)-producing *Escherichia coli* serotype O26:H11. *Clin Infect Dis* 1998; 27:660-661.

85. Maloney WJ, Guerrant R: Epidemiology, therapy, and prevention of infection with *Salmonella* organisms. **Curr Opin Infect Dis** 1992; 5, 74-79.
86. Mattila L: Clinical features and duration of traveller's diarrhea in relation to its etiology. **Clin Infect Dis** 1994; 19:728-734.
87. Midilli K:İnfeksiyöz ishal ve besin zehirlenmelerinin etyolojisi ve epidemiyolojisi. İshal (Ed Öztürk R) İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No:13, İstanbul,1998; 19-35.
88. Miller SI, Hohmann EL, Pegues DA: *Salmonella* (Including *Salmonella typhi*) , in Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds Mandell GL, Bennett JE,Dolin R) Fourth Edition, Churchill Livingstone, USA,1995;2013-2033.
89. Mishu B, Griffin PM, Tauxe RV, et al: *Salmonella enteritidis* gastroenteritis transmitted by intact chicken eggs. **Ann Int Med** 1991; 115:190-194.
90. Modlin JF: Coxsackieviruses, Echoviruses and Newer Enteroviruses, in Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds Mandell GL, Bennett JE,Dolin R) Fourth Edition, Churchill Livingstone, USA,1995; 1620-1636.
91. Nalin DR:Cholera and severe toxigenic diarrhoeas. **Gut** 1994;35:145-149.
92. Neill MA, Opal SM,Heelan J, et al: Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: Experience during an outbreak in health care workers. **Ann Int Med** 1991; 114:195-199.
93. Noel JS, Frankhauser RL, Ando T, et al: Identification of a distinct common strain of a 'Norwalk-like viruses' having a global distribution. **Clin Infect Dis** 1999; 179:1334-1344.
94. Norby SM, Bharucha AE, Larson MV, et al: Acute pancreatitis associated with *Cryptosporidium parvum* enteritis in an immunocompetent man. **Clin Infect Dis** 1998; 27: 223-224.
95. Ortega YR, Adam RD: *Giardia*: Overview and update. **Clin Infect Dis** 1997; 25:545-550
96. O'Ryan ML, Vial PA, Mamani N, et al: Seroprevalence of Norwalk virus and Mexico virus in Chilean individuals: Assessment of independent risk factors for antibody acquisition. **Clin Infect Dis** 1998; 27:789-95.
97. Otkun M, Yüce K: İzmir bölgesinde ishallerde dört bakteriyel etken: *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, enteropatojen *Escherichia coli* ve ısıya duyarlı toksin üreten enterotoksinojen *Escherichia coli*. **İnfeks Derg** 1995; 9:357-360.
98. Över U, Söyletir G: İshalle seyreden hastalıklarda kriptosporidyumun rolü. **Flora** 1997; 2:98-104.

99. Pallansch MA, Anderson LJ: Coxsackievirus, Echovirus, and Other Enteroviruses, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 2164-2170.
100. Pazzaglia G, Escamilla J: The etiology of diarrhea among American adults living in Peru. *Mil Med* 1991; 156:484-487.
101. Peterson LR, Kelly PJ, Nordbrock HA: Role of culture and toxin detection in laboratory testing for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:330-336.
102. Petri WA Jr., Singh U: Diagnosis and management of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1117-1125
103. Rademaker CMA, Fluit AC, Jansze M, et al: Frequency of enterovirulent *Escherichia coli* in diarrhoeal disease in Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:93-97.
104. Ramos JM, Alés JM, Cuenca-Estrella M, et al: Changes in susceptibility of *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, and *Salmonella virchow* to six antimicrobial agents in a Spanish Hospital, 1980-1994. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:678-681.
105. Reed SL: *Entamoeba histolytica* and Other Intestinal Amoeba, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 2393-2399.
106. Riley TV: *Clostridium difficile*: A pathogen of the nineties. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:137-141.
107. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, et al: Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 1):S12-S18.
108. Sack BR: *Escherichia coli* Infections, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 712-721.
109. Sack DA: Cholera and Related Illnesses Caused by *Vibrio* Species and *Aeromonas*. , in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 738-748.
110. Sallustio S, Rubin RH, Goldberg MB: *Salmonella*, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 1796-1804.
111. Sansonetti PJ: *Escherichia coli*, *Shigella*, antibiotic associated diarrhea, and prevention and treatment of gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 1992; 5:66-73.
112. Savidge TC, Shmakov AN, Walker-Smith JA, et al: Epithelial cell proliferation in childhood enteropathies. *Gut* 1996; 39:185-193.

113. Schmid H, Burnens AP, Baumgartner A, et al: Risk factors for sporadic salmonellosis in Switzerland. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1996; 15:725-732.
114. Sears CL: Isospora Belli, Sarcocystis Species, Balantidium Coli, Blastocystis Hominis, and Cyclospora, in Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) Fourth Edition, Churchill Livingstone, USA, 1995; 2510-2513.
115. Seoud M., Saade G, Uwaydah M, et al: Typhoid fever in pregnancy **Obstet Gynecol** 1988; 71:711-714.
116. Shere KD, Goldberg MB, Rubin RH: *Salmonella* Infections, in Infectious Diseases (Eds Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR) Second Edition, Saunders, USA, 1998; 699-712.
117. Smego RA, Freaan HJ, Koornhof HJ: Yersiniosis I: Microbiological and clinicoepidemiological aspects of plague and non-plague *Yersinia* infections **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1999; 18:1-15.
118. Steffen R, Collard F, Tornieporth N: Epidemiology, etiology, and impact of traveller's diarrhea in Jamaica. **JAMA** 1999; 281: 811-817.
119. Struelens MJ, Bennish ML, Mondal G, et al: Bacteremia during diarrhea: Incidence, etiology, risk factors, and outcome. **Am J Epidemiol** 1991; 133: 451-459.
120. Taşova Y, Saltoğlu N, Yaman A, ve ark: Tifo:44 olgunun değerlendirilmesi. **Klinik** 1997; 10: 1021-24.
121. Tetsu Y, Nakasone N, Higa N, et al: Etiological study of diarrheal patients in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. **J Clin Microbiol** 1998; 36:2195-2199.
122. Tezok F: Kolera'ya genel bir bakış. Harita Genel Müdürlüğü Matbaası, Ankara, 1966, 7-11.
123. Usera MA, Rodriguez A, Echeita A, et al: Multiple analysis of a foodborne outbreak caused by infant formula contaminated by an atypical *Salmonella virchow* strain. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1998; 17: 551-555.
124. Verhaegen J, Charlier J, Lemmens P, et al: Surveillance of human *Yersinia enterocolitica* infections in Belgium: 1967-1996 **Clin Infect Dis** 1998; 27:59-64
125. Wight JP, Rhodes P, Chapman PA, et al: Outbreaks of food poisoning in adults due to *Escherichia coli* O111 and *Campylobacter* associated with coach trips to northern France. **Epidemiol Infect** 1997; 119:9-14.
126. Wolfaardt M, Taylor MB, Booysen HF, et al: Incidence of human calicivirus and rotavirus infection in patients with gastroenteritis in South Africa. **J Med Virol** 1997; 51: 290-296.

127. Yamamoto T, Koyama Y, Matsumoto M, et al: Localised, aggregative, and diffuse adherence to HeLa cells, plastic, and human small intestines by *Escherichia coli* isolated from patients with diarrhea. **J Infect Dis** 1992; 166:1295-1310.
128. Yaman A., Çetiner S, Alhan E, ve ark: İshalli çocuklarda Rotavirus prevalansının ELISA ve lateks aglütinasyon metodu ile karşılaştırılması. **İnfeks Derg** 1997; 11:279-281.
129. Zarakolu P, Akbaş E, Levent B, ve ark: İshalli çocuk hastalardan izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı. **Flora** 1999; 4:190-194.
130. Zarakolu P, Levent B, Aktepe OC, ve ark: Poliklinik vakalarında izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* suşlarının değerlendirilmesi. **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi** 1996; 53:1-6.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ayşe Seza İnal
Doğum Tarihi ve Yeri : 20.08.1967 - Ankara
Medeni Durumu : Evli
Adres : Beyazevler Mahallesi 27. Sokak Selçuk Sitesi No:15

Adana

Telefon : 0-322-2272453

Faks : -

E-mail : asinal@mail.cu.edu.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fak.

Görev Yerleri : Afyon İli, İhsaniye İlçesi Karacaahmet Sağlık Ocağı;
Adana İl Sağlık Müdürlüğü, Çocuk Sağlığı Şubesi
Adana İli Mithatpaşa Sağlık Ocağı

Dernek Üyelikleri : Klimik Derneği, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti,
Viral Hepatit Derneği, AIDS'le Savaşım Derneği.

Yabancı Diller : İngilizce