



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAĞIRSAK ENFEKSİYONLARINDA FEKAL KALPROTEKTİN
VE FEKAL LAKTOFERRİNİN YERİ

Dr. Melek ÖZDENER

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAĞIRSAK ENFEKSİYONLARINDA FEKAL KALPROTEKTİN
VE FEKAL LAKTOFERRİNİN YERİ

Dr. Melek ÖZDENER

Danışman: Prof. Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2012

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	IV
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	49
Bulgular.....	54
Tartışma ve Sonuç.....	60
Kaynakla.....	67
Ekler.....	76
Teşekkür.....	78
Özgeçmiş.....	79

ÖZET

Akut gastroenterit bütün dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ve küçük çocuklar için önemli bir sağlık sorunu ve önde gelen bir ölüm sebebidir.

Bu çalışmanın amacı gastroenterit ile başvuran olgularda, enfeksiyöz kaynaklı ishali olan olgularda sistemik inflamatuvar belirteçler ile kolonik inflamasyonu gösteren fekal belirteçler arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin gastrointestinal inflamasyonunu gösteren, nötrofil kaynaklı, invaziv olmayan, sensitif ve spesifik fekal belirteçlerdir.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya Mayıs 2011 – Aralık 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji ve Çocuk Acil polikliniklerine ishal yakınması ile başvuran ve bu tanıyla kliniğe yatırılan 140 hasta alındı. Hastalardan başlangıçta gaita mikroskopisi, hızlı fekal kalprotektin, hızlı fekal laktoferrin, tam kan sayımı, C-Reaktif Protein, sedimentasyon (ESR), laktat dehidrogenaz (LDH) çalışıldı.

FC (n:43) ve FL pozitif (n:42) saptanan hastaların tümünde gaita mikroskopisinde lökosit pozitifliği (n:56) mevcuttu. ($p < 0,001$). FC' nin sensitivitesi %97, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %77 olarak saptandı. FL düzeyleri açısından sensitivite %86, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %75 olarak saptandı. Sistemik belirteçlerden CRP artışı olan, lökositozu olan, ESR artışı olan hastalarda FC ve FL pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Sonuç olarak fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin çocuklarda tüm gastrointestinal sistemdeki mukozal inflamasyonu kolayca göstermede sensitiftir ancak tek bir hastalığa spesifik değildir. Söz konusu fekal belirteçler fonksiyonel bağırsak hastalıklarının ayırıcı tanısında ve mukozal inflamasyonla giden organik hastalıkların belirlenmesinde yardımcıdır.

Hem FC hem de FL infeksiyöz ve non-infeksiyöz ishali ayırt etmede ve hastaların tedavi yönetiminde yol gösterici olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda diyare, çocukluk çağı bağırsak enfeksiyonları, fekal kalprotektin, fekal laktoferrin

SUMMARY

Evaluation of Fecal Calprotectin and Fecal Lactoferrin in Childhood Bowel Infections

Acute gastroenteritis is significant health problem and causes death in infants and young children in the world, especially in developing countries.

The aim of this study is to determine the association between fecal biomarkers that identify colonic inflammation and systemic inflammatory markers in patients with infectious gastroenteritis. FC (Fecal Calprotectin) and FL (Fecal Lactoferrin) are neutrophil derived, non-invasive, sensitive and specific fecal markers that indicate gastrointestinal inflammation.

In this prospective study 140 pediatric patients who presented with diarrhea to Uludag University Medical Faculty Pediatric Gastroenterology and Emergency Policlinics and hospitalized in clinic between May 2011 and December 2011 were included. Stool microscopy, rapid fecal calprotectin, rapid fecal lactoferrin, total blood count, C-Reactive Protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR), lactate dehydrogenase (LDH) levels of patients were evaluated at admission.

All patients with positive FC (n:43) and FL values (n:42) had leukocytes in stool microscopy. (n:56) ($p < 0,001$). Sensitivity was %97, specificity was %100, positive predictive value was %100, negative predictive value was %77 for FC. In terms of FL levels, sensitivity was %86, specificity was %100, positive predictive value was %100, negative predictive value was %75. Positiveness of FC and FL was statistically significant in patients with increased CRP, leukocyte and ESR levels

In conclusion fecal calprotectin and fecal lactoferrin are sensitive but not disease specific markers to easily detect inflammation throughout the whole gastrointestinal tract in children. The markers abovementioned may help identify organic diseases caused by intestinal mucosal inflammation and

definitive diagnosis of functional bowel disorders. Both FC ve FL are useful to differentiate infectious or non-infectious diarrhea and guide patient management in treatment..

Key words: Diarrhea in children, childhood bowel infection, fecal calprotectin, fecal lactoferrin

GİRİŞ

İshal ile seyreden hastalıklar tüm dünyada yaygın olmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle küçük çocuklar için son derecede önemli bir sağlık sorunu ve önde gelen bir ölüm sebebidir. Her ne kadar gelişmiş ülkelerde prevalans ve ciddiyeti azalsa da, akut ishal günümüzde hala çok sık görülmekte ve sıklıkla ciddi problemlere yol açmaktadır (1).

Oral rehidrasyon sıvılarının (ORS) yaygın kullanımı ile çocukluk çağında görülen ishallerin sebep olduğu mortalite yavaş yavaş azalmaktadır, fakat hala önemini sürdürmektedir (2,3). Dünyada beş yaşından küçük çocuklarda her yıl görülen 10,6 milyon ölümün, % 18-20'sinin sebebinin ishal olduğu ve çocukluk çağı mortalitesinin ikinci önemli sebebi olduğu gösterilmiştir (4).

Çocukluk yaşlarında ortaya çıkan akut ishal ile seyreden hastalıkların en önemli sebebi gastrointestinal infeksiyonlardır. Akut ishal ile birlikte çocuklarda bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş ve dehidratasyon gibi bulgular da görülebilir. Akut ishal kliniği genellikle ortalama 5-7 gün içinde kendiliğinden düzelir, fakat çocukların % 10'unda ishal 7 günden uzun sürmektedir (5). Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altında çocuklar yılda ortalama 3 kez (1-12 kez) ishal atağı geçirmektedir (6).

Akut gastroenteritler çoğunlukla infeksiyöz ajanlarla oluşmakla birlikte infeksiyon dışı sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır. İnfeksiyöz akut gastroenteritler viral, bakteriyel veya paraziter enteropatojenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Gelişmiş ülkelerde infeksiyöz ishallerin % 30-70'inden viruslar, % 10-20'sinden bakteriyel patojenler ve yaklaşık % 5-10'undan parazitlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (7).

Akut gastroenterit her yaş döneminde ortaya çıkabilir, ancak etyolojik ajanlar ve hastalık şiddeti yaşa göre değişkenlik göstermektedir (8). Akut gastroenterit sporadik olgular veya epidemiler şeklinde görülebilir. Akut

gastrointestinal infeksiyon kliniği, çok hafif seyirden ileri derecede sıvı kaybına kadar değişen geniş klinik spektruma sahiptir. Bulaşma sıklıkla fekal-oral yolla olur. İnfeksiyöz ishalde mikroorganizmanın cinsi hastalığın klinik seyri, tedavi ve alınacak önlemler açısından önemlidir. Etkeni belirleyen faktörler içinde coğrafik bölge, mevsim, sosyoekonomik koşullar, yaş, beslenme, immun yetmezlik ve yaşam tarzı da önemli rol oynar.

Çocuklarda akut ishal yapan sebeplerin yalnızca % 60-70'ine tanı konulabilmektedir ve çoğunluğunu gastrointestinal infeksiyonlar oluşturmaktadır (5). Avrupa lkelerinde birçok araştırma merkezinde yapılan ve bir yıldan uzun süren çalışmalarda 287 ishalleri ocuk değerlendirilmiş ve bunların % 65,6'sında bir enteropatojen tespit edildiği, en sık da rotavirusun (% 35,1) etken olduğu bildirilmiştir (9) .

I.İshal

I.A. İshalin Tanımı

İshal en basit tanımıyla, günlük dışkılama sayısının ve dışkı miktarının artması ve/veya dışkı kıvamının (yoğunluğunun) azalarak yumuşak veya sulu bir görünüm almasıdır. İshal, günlük dışkı miktarının süt çocuğunda beş- on g/kg/gün, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise 200 gr/gün üzerine çıkması ile karakterizedir. Çocuklarda dışkılama sayısında veya kıvamında yaşa ve beslenme şekline göre farklılıklar gözlenebileceği, örneğin anne sütü alan bebeklerde ilk altı ayda ishal olmaksızın yedi-sekiz kez/gün dışkılamanın normal sayıldığı unutulmamalıdır (10, 11).

Klasik olarak ishal, atakların süresine göre akut, persistan ve kronik olarak ayrılmıştır. Akut ishal; akut başlayan ve 14 günden kısa süren (çoğunlukla yedi gün içerisinde sonlanan) ishallerdir. Akut ishal, büyük çocuklarda 24 saatte üç veya daha fazla sayıda sulu veya yumuşak dışkılama olarak tanımlanır. Akut ishal gastrointestinal sistemde sıvı ve elektrolit transportunun bozulmasına bağlı olarak aniden başlar ve barsak hareketleri de artmıştır. En sık akut ishal nedeni gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonlarıdır (10).

Persistan ishal, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, akut olarak başlayan ve 14 günden fazla süren ishal olarak tanımlanmıştır (11, 12). Sıklıkla persistan ve kronik ishal terimleri birbirleri yerine kullanılmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde her yıl beş yaş altı çocuklarda görülen persistan ishal ataklarının %15'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (13). Bu olgularda ölüme neden olan en önemli etmen, malnütrisyon ve persistan ishal arasındaki kısır döngüdür. İmmün yanıtı baskılayan kızamık gibi enfeksiyonların geçirilmesi ve HIV enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde persistan ishal sıklığı artmaktadır (11, 13). Akut ishal esnasında; barsak epitelinin zedelenmesi ve barsak epitelindeki iyileşmenin gecikmesi, farklı bir patojenik mikroorganizmanın ikincil olarak eklenmesi, sekonder laktoz intoleransının oluşması, barsak lümeninde bulunan safra tuzlarının metabolize edilememesi

ve demir, çinko, folik asit, B12 ile A vitamini emiliminin bozulması gibi etkenler ishalin persistan olmasının altında yatan nedenlerdir . Akut bir ishalin persistan hale gelip gelmeyeceğinin belirlenmesinde yardımcı olabilecek bazı faktörlerin varlığı, persistan olan ishalin kronik hale gelmesinde de etkin görünmektedir (Tablo- 1)(11, 14).

Tablo- 1: Akut ishalin persistan olabileceğinin göstergeleri (14)

- İlk 24 saatte altıdan fazla ishal olması (Süt çocukluğu dönemi dışında)
- Dışkıda kan ve lökosit görülmesi
- Başlangıçta halsizlik, ateş, kusma, dehidratasyon
- Steatore
- Redüktan madde pozitifliği
- Bir yaşın altında olmak
- Malnütrisyon
- İmmün yetmezlik
- Daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar
- İnek sütü ile beslenme
- Laktoz intoleransı
- Monosakkarit intoleransı

Kronik ishal, iki haftadan uzun süren ishal olarak tanımlanmaktadır ve sıklıkla kilo alamama, kilo kaybı ile birlikte (15, 16, 17). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir ve beraberinde malnütrisyon varsa morbidite ve mortalite artmaktadır. Kronik ishal nedenleri **tablo 2'de** verilmiştir (15,17). Sık görülmesine rağmen kronik ishal tanı ve tedavisine genel bir yaklaşım yoktur. WHO verilerine göre, çocuklarda kronik ishal prevalansının %3-20 arasında değiştiği bildirilmiştir (18). Bu değişik verilerin nedeni hala tanım ve eşlik eden bazı hastalıkların (irritabl barsak sendromu, fekal inkontinans) sınıflandırmasındaki farklı görüşlerden

kaynaklanmaktadır. Bundan dolayıdır ki ekonomik etkisi tahmin edilememektedir. Ayrıca kronik ishal olgularının yaşam kalitesinin düşük olduğu bilinmektedir (15).

Akut gastroenterit ise; ani başlayan, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi yakınmalarla seyreden mide ve ince barsak inflamasyonu yapan bir klinik tablodur. Bu sebeple akut ishal için akut gastroenterit adı kullanılması doğru bir tanımlama olmamaktadır. Akut enfeksiyöz gastroenterit en sık akut ishal kliniği ile karşımıza çıkmaktadır.

Tablo- 2: Kronik ishal nedenleri (15, 17)

Enfeksiyöz <ul style="list-style-type: none">• Bakteriyel (salmonella, shigella, campylobacter, yersinia)• Parazitik (giardia, amip, cryptosporidium)• Viral (rotavirüs, adenovirüs, Norwalk ajanı)• Ekstraintestinal enfeksiyonlar (idrar yolu enfeksiyonu, sepsis)	Hormon ve intestinal peptidler <ul style="list-style-type: none">• Nöroblastoma ganglionöroma• Zollinger-Ellison sendromu• VIP sekrete eden tümör• MEN sendromu• Mastositozis• Lenfoma
Anatomik-Histopatolojik nedenler <ul style="list-style-type: none">• Hirschsprung hastalığı• Kısa barsak sendromu• Konjenital veya akkiz stenoz• Malrotasyon• İntestinal lenfanjiektazi• Megasistik, mikrokolon, hipoperistaltizm sendromu• Konjenital mikrovillus atrofisi• İntestinal psödoobstruksiyon	İmmün yetmezlik sendromları <ul style="list-style-type: none">• Kronik granülomatöz hastalık• Kronik mukokütanöz kandidiyazis• AIDS• IgA eksikliği• Değişken immün yetmezlik• Otoimmün enterokolitler

Kazanılmış karbonhidrat intoleransı

- Laktoz intoleransı
- Monosakkarit intoleransı

Pankeatik yetmezlik

- Kistik fibrozis
- Schwachman hastalığı
- Kronik pankreatit

Selektif emilim kusurları

- Sükroz-isomaltöz eksikliği
- Glukoz-galaktoz eksikliği
- Konjenital klor ishali
- Konjenital Na ishali
- Primer safra asidi malabsorbsiyonu
- Konjenital laktaz eksikliği

Metabolik nedenler

- Abetalipoproteinemi
- Wollman hastalığı
- Enterokinaz eksikliği

Kazanılmış protein intoleransı

- İnek sütü intoleransı
- Soya proteini intoleransı
- Geçici ve kalıcı gluten intoleransı

Endokrin nedenler

- Hipertiroidi
- Diyabetes mellitus
- Adrenal yetmezlik
- Adrenogenital sendrom

İnflamatuvar barsak hastalıkları

- Nekrotizan enterokolit
- Ülseratif kolit
- Crohn hastalığı
- Psödomembranöz enterokolit

Diyete bağlı

- Aşırı beslenme, sorbitol

Hemolitik üremik sendrom**Familyal polipozis****Postinfeksiyöz ishal****Bakteriyel aşırı çoğalma****Munchausen sendromu (laksatif kullanımı)****Eozinofilik gastroenterit****İrritabl kolon sendromu**

İshaller fizyopatolojik mekanizmalara göre de ozmotik ishaller, sekretuar ishaller, inflamatuvar ishaller, motilite bozukluklarına bağlı ishaller ve emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller olarak sınıflandırılır. Ayrıca klinik ve fizyopatolojik açıdan da akut ishaller, inflamatuvar ve noninflamatuvar olarak sınıflandırılabilir.

Akut ishal yapan birçok sebep içerisinde gastrointestinal sistem infeksiyonları en sıklıkla Tablo- 3'te akut ishalin potansiyel sebepleri sıklığına göre düzenlenmiştir (10).

Tablo- 3: Akut ishal yapan nedenler (10)

İnfeksiyonlar

Gastrointestinal infeksiyonlar (besin zehirlenmesi dahil)
Barsak dışı infeksiyonlar

İlacın tetiklediği

Antibiyotik ilişkili
Laksatifler
Magnezyum içeren antiasitler
Opiat geri çekilmesi
Diğer ilaçlar

Besin alerjileri veya intolerans

İnek sütü protein alerjisi
Soya protein alerjisi
Çoklu besin alerjisi
Gluten intoleransı (geçici veya kalıcı)
Metilksantinler (kafein theobromine, theophylline)

Sindirim/emilim işlevlerin hastalıkları

Sükroz-izomaltaz eksikliği
Laktöz intoleransı ile sonuçlanan geç başlangıçlı (veya erişkin tip)

Vitamin eksiklikleri

Niasin eksikliği
Folat eksikliği

Vitamin toksisitesi

Vitamin C
Niasin, vitamin B3

Ağır metaller veya toksinlerin sindirimi

Bakır, kalay, çinko
Bitkiler (sümbül, nergis, açelya vb.)

Kemoterapi veya radyasyonun tetiklediği enterit

Birçok farklı mikroorganizma infeksiyöz ishalin sebebi olabilir. İnfeksiyöz akut gastroenteritler viral, bakteriyel veya paraziter enteropatojenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Akut sporadik ve epidemik çocukluk çağı viral gastroenteritlerinden sıklıkla rotavirus, norovirus, enterik adenoviruslar ve astrovirus sorumludur. Salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, vibrio ve escherichia coli' nin (E.coli) belirli türleri önemli bakteriyel patojenlerdir. Yaygın parazitik sebepler ise giardia, cryptosporidium ve entamoeba histolytica'dır.

I.B. Tarihçe

Gastroenterit etkeni olan bakterilerden E.coli, infantlarda intestinal flora araştırılması sırasında keşfedilmiş ve 1885 yılında Escherich bu organizmayı "Bacterium coli commune" olarak tarif etmiştir. Castellani ve Chalmer ise 1919'da E. coli genusunun spesifik türlerini tespit etmişlerdir (19). E. coli'lerin serolojik olarak heterojen olduğu, 1951 yılında E. coli suşlarını çeşitli somatik gruplara ayıran Kaufmann tarafından gösterilmiştir. Bu mikroorganizma ile yapılan çalışmalarda prokaryot ve ökaryot hücre yapıları aydınlatılmış, genlerin klonlanması ve ekspresyonunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. İshale sebep olan E. coli suşları günümüzde patojenik fenotiplerine göre gruplandırılmaktadır (20).

Dizanteri adı ilk kez Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Chantemesse ve Widal (1888) Fransa'da ve Ogata (1892) Japonya'da basilli dizanteride ilk kez Shigella'yı etken olarak tanımlamışlardır. Japon mikrobiyolog Kiyoshi Shiga'nın 1898'de dışkı kültürlerinde bu mikroorganizmayı başarılı identifikasyonu sonucu Shigella dysenteria 1 (Shiga bacillus) olarak belirtilmiştir. Daha sonra keşfeden kişiye itafen Castellani ve Chalmer (1919) tarafından Shigella generi olarak isimlendirilmiştir. Enterobacteriaceae komitesi mikrobiologları 1954'de Escherichia generisinden farklarını göz önünde bulundurarak bugünde kabul gören dört Shigella türünü belirlemişlerdir.

İnsanlarda kampilobakter infeksiyonu ile ilgili ilk bilgiye 1886 yılında Theodor Escherich tarafından yazılan makalede rastlanmaktadır. Yirminci

yüzyılın başında kampilobakterilerin hayvanlarda gebelik anomalileri ve ishale yol açtığı bildirilmiştir. Mc Fadyean ve arkadaşları 1909'da epizodik düşük yapan koyunların plasentasında vibrio benzeri bakteri bulduklarını bildirmişler ve bunu "Vibrio fetus" olarak adlandırmışlardır. Jones FS ve arkadaşları 1931'de dizanterili sığırların dışkılarında tespit ettikleri vibrioları "Vibrio jejuni" olarak adlandırmışlardır. Kampilobakterlerin insanda hastalık yaptığı 1947 yılında Vinzent R. ve arkadaşları tarafından nedeni bilinmeyen ateş etyolojisi ile hastaneye yatırılan üç gebe kadında gösterilmiştir.

Sebald M. ve Veron M. (1963) vibrionların klasik halofilik vibrionlardan farklı olduğunu belirleyerek bunları "Campylobacter" yunanca "kıvrık bakteri" adı altında yeni bir cins olarak adlandırmışlardır. Campylobacter fetus' un yer aldığı kampilobakter cinsi içine daha sonra Vibrio jejuni ve Vibrio coli'de dahil edilmiştir.

Skirrow M.B. (1977) kampilobakterlerin dışkıdan kolayca izolasyonunu sağlayan selektif besiyerleri geliştirmiştir. Bakterinin kültürünün yapılabilmesi ile birlikte kampilobakter ile ilgili yapılan çalışmalar hız kazanmış, yeni türler izole edilmiş ve genusa ait çok sayıda türün genomik haritası çıkarılmıştır.

1940'lı yıllardan beri etiyolojisi açıklanamayan gastroenteritlerde sebep olarak viruslardan şüphelenilmiştir (21). Viruslara bağlı gastroenterit etkenleri ile ilgili çalışmalar, 1970'lerin başında birçok virusun ilk örneklerinin keşfi ile başlamış, ancak bu patojenlerin çoğunun hücre kültüründe üretilmemesi ve bir hayvan modelinin bulunmaması, aynı zamanda bu virus türlerinin yüksek oranda genetik ve antijene bağlı değişkenlik göstermeleri nedeniyle sınırlı kalmıştır.

Gastroenterit etkeni olarak virusların önemi 1972 yılında Kapikian ve arkadaşlarının bir gastroenterit salgınına ait dışkı örneklerinde Norwalk virusunu tanımlaması ile başlamıştır (22). Bu gelişmeyi takiben bir yıl sonra Bishop ve arkadaşları akut gastroenteritli çocukların duodenal mukoza biopsisinde rotavirus varlığını hücre kültürü teknolojisinin yardımı olmadan sadece elektron mikroskopisi (EM) kullanarak gözlemlemişlerdir (23). Rotavirus Flewett ve arkadaşları ve Bishop ve arkadaşları tarafından dışkıda EM yöntemi ile tespit edilmiştir (24). Astroviruslar ve enterik adenovirusların

1975'de akut ishalleri çocukların dışkısında bulunmasından beri yeni testlerin geliştirilmesiyle akut gastroenterit ile ilişkili virusların sayısı giderek artmıştır (25).

İlerleyen yıllarda daha kolay ve uygun tanısal tekniklerin gelişmesi ile çocukluk çağı ishallerinin en yaygın sebebi olarak bilinen viruslar ve bakteriler hakkında önemli bilgiler kaydedilmiştir (26).

I.C. Epidemiyoloji

Akut infeksiyöz ishaller, tüm dünyada halen güncelliğini koruyan önemli sağlık sorunlarından biridir (27). Çocukluk çağı gastroenteritleri, dünyada görülme sıklığı ve ölüm nedenleri arasında alt solunum yolu infeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülen infeksiyon hastalığıdır (28). Beş yaş altında çocuklar yılda ortalama üç kez (1-12 kez) ishal atağı geçirmektedir.

Son 20-25 yıl içinde ORT'nin kullanıma girmesi, anne sütü kullanımının özendirilmesi, aşılama programları ile ishale bağlı çocuk ölümlerinde önemli bir düşüş sağlanmıştır. Buna rağmen akut gastroenteritler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altındaki çocuklarda morbidite ve mortalite nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir (29). Dünyada beş yaş altı çocuklardan her yıl 1,5 milyarı ishale yakalanırken, yaklaşık 1,5-2,5 milyon çocuk ishal sebebi ile ölmektedir ve bu ölümlerin % 80'i gelişmekte olan ülkelerdeki iki yaş altındaki çocuklardır. Dünyada her yıl beş yaş altındaki her 1000 çocuktan 4,9'unun ishal sebebiyle kaybedildiği bildirilmektedir (6,30)

Gelişmiş ülkelerde ishal insidansı ve mortalitesi düşüktür. Birçok Avrupa ülkesinde akut gastroenterit kliniği genellikle hafif seyreder, fakat önemli oranda hastaneye yatıştan sorumludur ve ölüm nadir görülmektedir (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) üç yaşından küçük çocuklarda doktora başvuruların % 10'unun sebebi akut ishaldir (32). Gelişmiş ülkelerde hastaneye yatışların % 10'unu ve gelişmekte olan ülkelerde ise hastaneye yatışların % 30'unu ishalleri çocuklar oluşturmaktadır (33). ABD'de beş yaş altı çocuklarda yılda 2,1-3,7 milyon çocuk ishal yakınmasıyla doktora

başvurmakta, 220 bini bu sebeple hastaneye yatmakta ve yılda yaklaşık 300 ölüm olduğu bildirilmektedir (34).

Ülkemizde Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)'nın raporuna göre, beş yaşından küçük on çocuktan üçünün akut ishal olduğu ülkemizde Sağlık Bakanlığı (SB) istatistiklerine göre Türkiye genelinde 2005 yılının ilk altı ayında 509,297 ishal vakasına karşılık yedi ishale bağlı ölüm bildirim yapılmıştır (35). Fakat gerçek rakamların bunun çok üzerinde olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde ishal çocuk ölüm sebepleri arasında beşinci sırada yer almaktadır (36). Ülkemizde beş yaş altı çocuklarda ishal mortalite oranı % 0,384'dür. Türkiye'de SB verilerine göre ishale bağlı ölümlerin toplam çocuk ölümlerine oranı 0-1 yaş için % 24, 1-5 yaş için % 14 bulunmuştur (37).

Çocukların akut gastroenteritlerinde etkenler bakteriler, viruslar ve parazitler olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. Vakaların önemli bir kısmında etken belirlenememekle beraber en sık görülen etkenlerin viruslar olduğu bildirilmektedir (38).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda akut gastroenteritli çocuklar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık görülen gastroenterit etkenlerinin bir yaş altında rotavirus, norovirus, adenovirus ve salmonella; 1-4 yaş arasında rotavirus, norovirus, adenovirus ve salmonella, campylobacter ve yersinia; beş yaş üzerinde campylobacter, salmonella ve rotavirus olduğu rapor edilmiştir (31)

I.D. Patogenez

I.D.a. İshal Mekanizmaları

İshalin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için sebepleri ve patofizyolojisinin bilinmesi gerekmektedir (39).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla enterositler ve mukozada bulunan lenfoid folliküllerin üzerini örten özelleşmiş antijen sunan epitel hücreleri olan M hücreleri ile enteropatojen ve kommensal bakterilerin etkileşimini açıklayan model sistemler belirtilmiştir. Bununla birlikte virus ve paraziter infeksiyonlarla ilgili daha az çalışma yapılmıştır. Model sistemler patofizyolojiye ışık tutması yanısıra normal bağırsak fonksiyonlarının

anlaşılmasına da katkıda bulunur. Mikroorganizma ve bağırsak epiteli arasındaki etkileşimi anlamak hastalık kliniğini anlamaya da yardımcıdır (40).

İnce ve kalın bağırsaktaki su ve elektrolit dengesinin bozulmasıyla klinik tablosu gelişen ishalin, gastrointestinal sistemin sindirim, emilim ve sekretuar özelliklerinin ortak etkisiyle ortaya çıktığı belirtilmektedir (41).

Gastrointestinal sistemin farklı bölümlerinin kontrol edebilecekleri sıvı miktarları farklıdır. İnce barsaklarda yaklaşık olarak 8-9 litre sıvı absorpsiyonu gerçekleşirken, kalın barsak ince barsaktan kalan 1-2 litre sıvının emilimini yapar. İnce barsak hastalıklarından dolayı kalın barsağa geçen sıvı miktarının 2-3 kat artışını kalın barsak sıvı emilimini artırarak kompanse edebilir, ama miktarın daha fazla artması veya kalın barsak hastalıkları sebebiyle kalın barsak sıvı emiliminin azalması ishal klinik tablosunu oluşturur. İnce barsağın daha büyük miktarlarda sıvı kontrolü yapması sebebiyle özellikle süt çocuklarında ince barsağın etkilendiği hastalıklarda daha hızlı ve sık olarak dehidratasyon gelişir. Süt çocuklarının dışkıda sıvı kaybetmeleri halinde; günlük sıvı dönüşümü, ekstrasellüler sıvı komponentine oranı yetişkinlerin yaklaşık iki katı olduğundan dehidratasyon riskleri daha yüksektir. Ayrıca süt çocuklarının gastrointestinal sistem epitel hücreleri su ve elektrolitlere daha geçirgendir (41).

İshal beş farklı mekanizma ile oluşabilir:

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

I.D.b. Ozmotik ishaller:

Barsak lümeninde emilemeyen maddelerin varlığı sonucu ozmotik yük tarafından oluşan hipertonic ortam sebebiyle özellikle duodenum ve jejunumda enterositlerden barsak lümenine su çekilmesi söz konusudur. Kolonun normal ve kompensatuvar emme kapasitesi lümendeki artmış suyu emmek için yetersiz kalınca ishal ortaya çıkar. Diarenin sebebi barsakta absorbe edilemeyen solütlerin (laktuloz, polietilen glikol v.b.) ya da

monosakkaridler ve aminoasidler gibi küçük moleküllerin artmasıdır. Ayrıca kısa barsak sendromunda ve mukoza hastalıklarında (disakkaridaz enzim eksikliği gibi) da ozmotik ishaller görülebilir. Beslenmenin kesilmesiyle ishal kesilir. Ozmotik ishallerde dışkı sulu olup lökosit içermez. Gaita ozmolalitesi (290 mMol/L nin altındadır) - $2 \times (\text{Na}^{++} \text{K}^+)$ arasındaki fark genellikle 100mMol/L' nin üzerindedir.

I.D.c. Sekretuar ishaller:

Enterositlerde gerçekleşen sekresyon ve absorpsiyon arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak su ve elektrolit sekresyonu anormal derecede artmıştır ve genellikle ince barsaklarda morfolojik olarak bir patoloji yoktur. Sekretuar ishalde asıl mekanizma klor (Cl) iyonunun kript hücrelerinden siklik adenozin monofosfat (cAMP), siklik guanozin monofosfat (cGMP) veya kalsiyum (Ca)'un artmış uyarısıyla aşırı sekrete edilmesidir. Gaita sodyumu (Na^+) genellikle 90 mMol/L üzerindedir ve gaita ozmolalitesi ve $2 \times (\text{Na}^{++} \text{K}^+)$ arasındaki fark 50 mMol/L' nin altındadır. İshal bol suludur ve genellikle lökosit içermez. Gastrointestinal sistemdeki besinlerden etkilenmediği için hastanın aç kalması ishali düzeltmez. Çocuklarda sekretuar ishali birçok nedeni vardır; konjenital klor diarezi, vipoma gibi hormon üreten tümörler, endojen veya eksojen laksatifler, enterik viruslar ve bakteriyel toksinler (V. cholera, toksijenik E. coli, C. Jejuni, C. perfringens, S. aureus, B. cereus gibi bakterilerin toksinleri) sayılabilir. Ozmotik ve sekretuar ishal ayrımı tablo-4' te verilmiştir (15).

Tablo- 4: Ozmotik ve sekretuar ishal ayrımı (15)

	Ozmotik ishal	Sekretuar ishal
Gaita volümü	<200 ml/24s	>200 ml/24s
Açlığa cevap	ishal durur	devam eder
Gaita Na	<70 mEq/L	>70 mEq/L
Redüktan madde	pozitif	negatif
Gaita pH	<5	>6

I.D.d. İnflamatuvar ishaller:

İnce barsaklar ve kolonda çeşitli sebeplere bağlı olarak hafif veya şiddetli bir inflamasyon sonucu barsak hücreleri hasarı ile ortaya çıkan, malabsorpsiyon tablosu ve sekresyon artışının görüldüğü ishallerdir. Mukus, kan ve proteinin eksüdasyonu dışkı ile su, elektrolit ve protein kaybettirir. Mikroorganizmaların kolonizasyonu, hücreye yapışma veya epitele invazyonundan sonra inflamasyon ortaya çıkar ve lökositler, mast hücreleri ve fagositler tarafından salınan sitokinler (lökotrienler, prostoglandinler, histamin vb.) enterositleri tahrip eder ve enterik sınırları uyarır. Villuslardaki atrofik değişiklikleri kompanse edebilmek için kriptlerde hiperplazi gelişir ve sekresyon artışı olur. Normalde her iki fonksiyonu da yürütmekle birlikte villuslar daha çok absorpsiyon, kriptler sekresyondan sorumludur. Tam olgunlaşmamış hücreler villus hücrelerinin yerini aldığı için emilim bozukluğu ortaya çıkar. Malabsorpsiyon sonucu ozmotik ishal ve sekretuar ishalle birlikte protein kaybı ve eksüdasyonun da katkıda bulunduğu bir tablo ortaya çıkar.

I.D.e. Motilite bozukluğuna bağlı gelişen ishaller:

Gastrointestinal sistemin motilitesi absorpsiyonu etkiler. Hipomotilite, normalde göreceli olarak steril olan üst ince barsakta intestinal mikrofloranın proliferasyonuna yol açabilir. Hiperomotilite ise barsaktan sıvının geçiş zamanını kısaltarak emilimin azalmasına neden olabilir. Tirotoksikoz, irritabl kolon, dumping sendromu ve bazen de infeksiyonlar motilite artışına neden olabilir.

I.D.f. Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller:

Cerrahi bir girişim sonrası anatomik olarak (kısa bağırsak sendromu) ya da mukozal bir hastalıkta fonksiyonel olarak barsağın emilim yüzeyinin azalmasıyla (Çölyak hastalığı) suyun enterosistemik dönüşümü azalır ve ishaller ortaya çıkar. Dışkı suludur. Barsak rezeksiyonları, fistüller ve mukozal hastalıklar emilim yüzeyinin azalmasına ve barsaktan geçiş süresinin kısalmasına bağlı olarak malabsorbsiyon ve ishale yol açarlar.

Belirli bir enteropatojen aynı anda birden farklı mekanizmayı harekete geçirerek ishale sebep olabilir.

II. Enfeksiyöz Gastroenteritlerin Patogenezinde Rol Oynayan Mekanizmalar

İnfeksiyöz ishallerde etken mikroorganizmalar değişik virulans faktörleriyle konak savunma mekanizmalarını aşmaya çalışır. Akut ishal patogenezinde farklı etyolojik etkenlerin yanı sıra konağa özgü faktörler de önemli rol oynar.

Konağın yaşı, kişisel hijyen, gastrik asidite, intestinal mikroflora, münin salgısı, spesifik immun sistem, beslenme biçimi ve intestinal reseptörler gibi etkenler ishale ortaya çıkmasında rol oynayabilir.

II.A. İnfeksiyöz ishallerle karşı savunmada en önemli konak faktörleri

Yenidoğan, süt çocuğu ve yaşlılarda koruyucu flora ve immunitede yetersizlik sonucu enfeksiyöz ishaller daha kolay gelişir.

Midenin asit pH'da olması pek çok patojene karşı koruyucudur. Salmonella, Shigella ve E. Coli infeksiyonlarına engel olur. Fakat rotavirus, giardia ve entamoeba kistleri mide asidine dirençlidir. Mide pH'sının artması (aklorhidri, antiasitler) veya mideden geçiş süresinin kısalması (ameliyat) sonucu ince barsağa fazla sayıda canlı organizma geçebilir.

Safra tuzları mikroorganizmaların yüzeyini bozarak çoğunu inhibe eder, fakat Enterobacteriaceae üyeleri safra tuzuna dayanıklıdır.

Flora üyeleri patojenlerin barsaklara kolonizasyonunu engeller.

İnce barsakta kripler içindeki Paneth hücrelerinin ürettiği antimikrobiyal etkili peptidler mikroorganizmalara karşı koruyucu etki gösterirler. Ayrıca barsak duvarından girişin önlenmesinde sekretuar IgA ve mukus tabakası da önemli rol oynar.

Anne sütü ile beslenme önemli bir koruyucu faktördür.

Barsak peristaltik hareketleri üst ince barsağı temizlemede önemlidir. Peristaltizmin azaldığı durumlarda burada aşırı bakteri kolonizasyonu gerçekleşmektedir.

Ayrıca konak immunitesi de patojen mikroorganizmaların etkilerine karşı barsağı korurlar. Savunmada barsak lenfoid doku hücreleri (peyer plakları) ve sekretuar IgA (İmmunglobulin A) etkilidir. Enteropatojene karşı oluşan doğal immunitede TLR (Toll Like Receptor) görev alır. Patojen mikroorganizmanın lipopolisakkaritleri TLR-4, peptidoglikan yapısı TLR-2, lipoprotein ve flagellin yapısı TLR-5, çift sarmallı RNA (Ribonükleik asit) TLR-7 ve DNA (Deoksiribonükleik asit) ise TLR-7 ile tanınır. Epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunan bu reseptörlere patojen mikroorganizmaların adezyonu proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyararak immun cevabı başlatır. Proinflamatuvar sitokinler bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa betaları (NFkB) aktive ederek etki gösterir. Epitel hücreleri çeşitli bakteriyel patojenlere immun cevapta kemokin ve sitokinleri üretir. İmmun cevapta lökosit, makrofaj, T hücreleri, plazma hücrelerinin infeksiyon alanına göçünü tetikler (42, 43).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sitoplazma proteinleri yeni üyeleri olan Nod 1(Nucleotid binding oligomerisation domain) olan CARD4 (caspase recruitment domain family member 4) ve CARD15 (Nod2) belirtilmiştir. CARD/ Nod proteinlerinin patogenezdaki rolünün anlaşılması için büyük uğraşlar verilmektedir. NFkB'yi aktive ederek etki gösterirler. CARD15'de mutasyon sonucu anormal NFkB aracılı immun cevap ortaya çıkar ve bu da bakterilerin çoğalması ve mukoza bariyer görevinin ortadan kalkmasına yol açar. Mikroorganizmaların tanınamamasına bağlı olarak intrasellüler patojenlerle persistan infeksiyonlar oluşur (44).

II.B. Enteropatojene ait faktörler

Akut gastroenteritlerde hastalığa sebep olabilecek mikroorganizma miktarı (inokulum) türden türe değişmektedir. Örneğin salmonella, vibrio cholera da en az 10⁶ bakteri alınması gerekirken, shigella, giardia ve shiga toksin üreten E. Coli (STEC), enterohemorajik E. Coli (EHEC) veya verotoksijenik E. Coli'de (VTEC) bulaş için 10-100 bakteri alınması yeterli olur. Viral gastrointestinal infeksiyonlarda ise viruslar son derece bulaşıcıdır ve infeksiyonun oluşabilmesi için 10-100 kadar az sayıda virus partikülü yeterlidir (45).

İshal oluşturan enteropatojenler adezyon, invazyon, enterotoksin veya sitotoksinlerin etkileriyle konak savunma mekanizmalarını aşarak hastalık oluştururlar. İnsanlarda gastroenterit yapan patojenler ile barsaklar arasındaki ilk etkileşim mukozal yüzeydeki epitel hücreler ile olur. Bakteriyel ve viral patojenlerin hastalık oluşturabilmeleri için epitele adezyon ve burada kolonizasyon şarttır.

Enteropatojenler ve konak savunma mekanizmaları arasındaki etkileşim sonucu barsakta ya sekresyonda artış sonucu noninflamatuvar / sekretuar tip ishal veya mukozada hasarlanmaya ve inflamasyona bağlı olarak inflamatuvar tipte ishal gelişmektedir. İnflamatuvar ishaller; bakterilerin adezyonu, invazyonu veya sitotoksin oluşturmaları sonucu ortaya çıkar. Kolon ve distal ince barsak mukozasında harabiyet (destrüksiyon) vardır. Etken patojenlere örnek olarak; Salmonella spp, Shigella spp, Campylobacter jejuni, STEC, enteroinvaziv E.Coli (EİEC), vibrio parahaemolyticus, yersinia enterocolitica, clostridium difficile, entamoeba histolytica gösterilebilir.

Noninflamatuvar ishal ise invazyon olmaksızın bakterilerin adezyonu, enterotoksin üretimi veya virusların invazyonuyla oluşan villus hücre kaybı sebebiyle olur. İnce barsak mukozası morfolojisi bu ishal sırasında ya normaldir veya çok az değişiklik gözlenir. Mukozada harabiyet olmadan sekresyon artışı ve absorpsiyon azalışı ile karakterizedir. Etken patojenlere örnek; Vibrio cholerae, enterotoksijenik E. Coli (ETEC), enteropatojen E. Coli (EPEC), enteroagregatif E. Coli (EAEC), Clostridium perfringens, Rotavirus ve diğer enterik viruslar, Giardia ve Cryptosporidium'dur (46).

Tablo- 5: Akut infeksiyöz ishallerde etkenler ve fizyopatolojik mekanizmaları (45, 46)

Mekanizma	Toksin üretimi	Barsak hücrelerine aderens	Minimal mukozal invazyon	Sistemik enfeksiyon	Değişken/ şiddetli mukozal invazyon
Mikroorganizmalar	ETEC Vibrio cholerae EHEC Cl. perfringens Cl. difficile Bacillus cereus Staph. aureus Aeromonas spp	EAEC EPEC Giardia Cryptosporidium Helmintler	Norovirus Rotavirus Adenovirus Astrovirus Calicivirus HSV Coronavirus CMV	Listeryoz Lejyonelloz Kızamık Viral hepatit Psittakoz	Campylobacter spp Salmonella spp Shigella spp EIEC V. parahaemolyticus E. histolytica Aeromonas spp Yersinia spp

II.C. Viral Gastroenteritlerin Patogenezi

Rotaviruslar başta olmak üzere ishale sebep olan viruslar, fekal-oral bulaşları sonrası mide asidinden etkilenmeden ince barsaklara geçerler ve burada villus uç kısımlarında bulunan olgun enterositleri infekte ederler. Enterik viruslar, ince barsakta kan ve lökosit içermeyen bol sulu noninflamatuvar ishale yol açarlar. Hastalık genellikle duodenum ve proksimal jejunuma sınırlıdır (47).

İnvazyon sonrası epitelin lizisi ile virionlar serbest kalır. İntestinal villus epitelinde atrofi olur, villuslar kısalır, mikrovilluslar azalır ve düzleşir. Kript hiperplazisi görülür. Olgun absorptif enterositlerin yerine kriptlerden gelen sekretuar immatür hücreler yerleşir (48). Lamina propria mononükleer lenfoid hücre infiltrasyonu olur. Hasarlı hücreler ile birlikte, barsak lümenine dökülürken dışkıının her gramında 10¹⁰ partikül gibi fazla miktarda virus salınır (45). Villus fonksiyonlarının normale dönmesi için üç-sekiz hafta gerekebilir.

Rotavirus patojenitesini tayin eden faktörler tam olarak anlaşılammıştır. Rotaviruslar VP4 proteini ile enterositlerin yüzeyinde bulunan integrin ve sialik asit içeren gangliozid gibi reseptörlere bağlanmaktadır. VP4 proteininin proteolitik enzimlerle ayrışması hücreye virusun penetrasyonu için esastır (49). Rotavirus diyaresinin oluşmasında birçok mekanizma rol oynar. Villuslarda bulunan emilimden sorumlu enterositlere virus invazyonu sonrası bu infekte hücreler dökülür. Bu absorpsiyon yüzeyini azaltır, su ve elektrolit kaybına sebep olur. Glikoza bağlı sodyum (Na) emiliminin bozulduğu ve Na- K-ATPaz aktivitesinin azaldığı sulu dışkılamanın oluştuğu bildirilmektedir. Dökülen epitel hücrelerinin yerine olgunlaşmamış kript tipi hücrelerin geçmesi sonucu epitel disfonksiyonu olur, laktaz ve maltaz gibi disakkaridaz enzimlerinin (firçamsı kenar enzimleri) üretiminin azalmasına yol açar ve laktoz gibi sindirilemeyen şekerlerin ince barsakta birikmesi ozmotik basıncı yükselterek sıvı kaybını daha da artırır. Mukoza invazyonu nedeniyle iki- dört hafta kadar süren geçici bir sekonder laktoz intoleransı sıktır (50).

Hiperplaziye uğrayan kript hücrelerinden artmış Cl salınımı barsak lümenine sekresyonu artırır (51). Ayrıca rotavirus enterik sinir sisteminin sekretuar nöronlarını stimüle ederek de intestinal su ve elektrolit sekresyonunu artırır (49,52). Rotavirusun kodladığı proteinlerden biri olan NSP4 (non-structurel protein 4) viral enterotoksindir ve endoplazmik retikulumdan kalsiyumu (Ca) mobilize ederek hücre içi Ca miktarını artırır ve klor (Cl) sekresyonu uyarır. NSP4'ün hücrelerden salındığı veya hücre lizisi ile hücre dışı ortama geçerek komşu epitel kript hücrelerinde Cl sekresyonu stimüle ettiği gösterilmiştir (53).

Yaş gibi konak faktörleri de rotavirus patogenezi etkileyebilir, çünkü belirtiler küçük çocuklarda daha belirgindir. Villus epitel hücreleri üzerindeki rotavirus bağlayan reseptörlerin miktarı yaşla azalır, bu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Buna karşılık erişkinlerde infeksiyonun asemptomatik veya az belirtilerle seyretmesi daha çok immunitenin kazanılmasıyla ilişkilidir. Yaşlılar ise muhtemelen immunitenin azalmasına bağlı olarak ciddi hastalığa karşı duyarlıdırlar.

Norovirus gastroenteritinde patogenezi günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır. Norovirus ile infekte gönüllülerin jejunum biopsilerinin ışık mikroskopu (IM) incelemesinde; rotavirusların etkisine benzer olarak villuslarda kısalma, epitelyum hücrelerinde disorganizasyon ve vakuolizasyon, kripta hipertrofisi ve lamina propria mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Mukozadaki harabiyet geçici olarak fırçamsı kenar enzimlerinin yapımını azaltır, fakat konvalesan dönemde normal yapım miktarına ulaşılır (54).

Astrovirusun patogenezi, yapılan çalışmalarla henüz anlaşılamamıştır. Akut gastroenteritli çocuklarda EM ile ince barsakta olgun enterositlerde astrovirus gözlenmiştir. Villuslarda kısalma ve lamina propria hafif mononükleer hücre artışı bildirilmiştir (55). Hayvan çalışmalarında intestinal villöz atrofi gözlenmiştir (56).

Adenovirus rotavirusa benzer yolla ishal oluşturur. Erişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan Adenovirus serotip 40 ve 41 diyaresi olan hastalarda enterosit çekirdeğinde çoğalır ve bunlar tarafından enterositlerde oluşturulan lezyonlar villusların atrofisine ve kriptelerde kompanze hiperplaziye yol açar ve daha sonra malabsorbsiyon ve sıvı kaybı olur (10).

II.D. Bakteriyel Gastroenteritlerin Patogenezi

Bakteriyel enteropatojenler insanlarda hastalık oluştururken etkilerini virulans faktörleri ile oluştururlar. Virulans faktörleri bakteri genomunda patojenite adalarında kodlanır. Bakteriyel enteropatojenler farklı virulans faktörleri ile farklı mekanizmalar üzerinden etki gösterirler. Enterositlerde hasar yapar veya sinyal iletimi, sitokin üretimi ve hücre iskeleti yapısında değişiklikler gibi fonksiyonlarında değişikliğe yol açarlar.

Bakteriler lümen içerisinde besin maddeleri ile birlikte atılmamak için mukozaya tutunmak zorundadır. Bakteriyel enteropatojenler değişik yüzey yapı elemanları (adezyon faktörleri; pili veya fimbria) ile enterosite tutunurlar ve burada kolonize olurlar. Ayrıca bazıları virulans faktörleri ile invazyon oluşturabilmektedir. Bakterilerde virulansta bir diğer önemli faktör ise toksin üretebilmeleridir.

EAEC ve EPEC epitele adezyon faktörleri ile tutunarak, Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, Entamoeba histolytica ve EIEC epitele invazyon ile, ETEC ve Vibrio cholerae enterotoksin üreterek ve Shigella dysenteriae, EHEC ve Vibrio parahemolyticus sitotoksin oluşturarak etkilerini gösterirler.

Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda çeşitli bakteriyel enteropatojenlerin virulans faktörlerinin infekte hücre içine girişi için özelleşmiş sekresyon sistemleri (Tip 3 sekresyon sistemi) kullandığı kanıtlanmıştır (57). Tip 3 sekresyon sisteminin genomda patojenite adalarında kodlandığı belirtilmiştir (58, 59).

Diarejenik E. coli'ler farklı virulans faktörleri ile farklı hastalık klinikleri oluştururlar:

EAEC infeksiyonlarında patogenezin gerçek mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, ince barsak hücrelerinde harabiyet veya invazyon oluşturmazlar. Fimbria ile adezyon ve toksin üretimi patogenezde önemli rol oynar. EAEC suşlarının, adezyon sonrası potansiyel olarak barsak sekresyonunu, ETEC ısı stabil toksinine (ST) benzer şekilde stimüle edebilen, ısıya dayanıklı enterotoksinlerinin (Enteraggative heat-stable toxin; EAST) etkisi ile yaptığı bildirilmiştir, bunlar arasında en iyi tanımlanan EAST 1'dir (60).

DAEC (Diffüz Adheran Escherichia Coli) patogenezinin mekanizması açık olmamakla birlikte kompleks bir sinyal transdüksiyon kaskadı olarak düşünülmüştür.

Knutton ve arkadaşları 1998'de EPEC patogenezinin dört basamakta gerçekleştiğini açıklayan bir model öne sürmüşlerdir. EPEC suşları adezyon faktörleri olan bfp (bundle forming pili- paket oluşturan pilus) ve Esp A (E. Coli secreted protein) filamentleri ile ince barsak (özellikle ileumda) epiteline tutunur. Bfp EAF (E. Coli adherens faktör) plazmidinde yer alan bfp A ve dsb A (double strand break A) genlerinde kodlanır. Bfp ve Esp A filamentleri epitelde etkilerini oluşturmak için, bir tip 3 sekresyon sistemi olan Tir'e (translocated intimin receptor) bağlanarak epitel içine girerler. CesT (Tir-specific chaperone) gibi şaperon proteinler de aminoterminal uca bağlanarak

sekresyon sistemini stabil hale getirir ve sekrete proteinlerin hücre içine transferini başlatır (61). Tir'de tirozin fosforillenmesi sonucu F-aktin ve diğer hücre iskeleti elemanları polimerize olurlar. Sonuçta üzerinde bulunduğu enterosit membranına başlık benzeri pedestalleri ile tutunma yoluyla karakterize klasik bir histopatolojik lezyon (enterosite yapışma-silinme yapan lezyon; attaching-effacing, AE lezyon) oluşturarak mikrovilluslarda (fırçamsı kenarda) lokal harabiyet yapar, epitel ölür ve yama tarzında AE lezyonu oluşur (62, 63). Ayrıca F-aktin fosforillenmesi hücreler arası sıkı bağlantı (zona occludens) proteinlerinin de ayrılmasına, bütünlüğün bozulmasına yol açar. Barsak permabilitesi artar Böylece elektrolit ve suyun barsak lümenine transportu artar (64).

STEC suşu, EPEC ile gelişen histopatolojik bulgulara benzer şekilde epitele adezyonu sonrası mikrovillus hasarı (AE lezyonu) oluşturur. Distal ileum ve kolonu tutar (65). Patogenezinde plazmidlerce kodlanan fimbria ve sitotoksin olan Shigalike toksin (Shiga toksinine benzeyen toksin; stx) üretimi önemlidir. (66). EPEC gibi mikrovilluslarda fırçamsı kenarda harabiyet yapar ve epitel ölür.

STEC'in ürettiği Shigalike toksinleri ilk olarak Vero hücre kültüründe gözlenmiş olduğundan verotoksin olarak da adlandırılmaktadır. Shigalike toksini Vero hücrelerine toksik etki gösteren, protein sentezini inhibe eden ve lizojen bir bakteriyofaj tarafından kodlanan sitotoksinlerdir. Bunlar; Shigella dysenteriae tip 1'in oluşturduğu toksin ile aynı olan shigalike toksin1 (stx 1; verotoksin 1) ve daha az benzeyen shigalike toksin 2'dir (stx 2; verotoksin 2). Shigalike toksinleri B subuniti ile epitelde bulunan globotrisilseramid (Gb3 ve Gb4) reseptörlerine bağlanır. Toksin A subuniti hücrede protein sentezini inhibe eder (67). HÜS (hemolitik üremik sendrom) gelişmesi, shigalike toksinin böbrek endotel hücrelerine sitotoksik etkisinden kaynaklanır. HÜS gelişmesinde sitokinlerin de indirek olarak rolü vardır.

EPEC ve EHEC O157: H7 infeksiyonları epitel hücrelerinde NFKB'yı aktive ederler, NFKB sitozolden nukleusa geçerek burada interlökin 8 (IL-8) kodlayan genlerin promoter bölgesine bağlanır. Böylece PMNL için kemoatraktan olan IL-8 sitokin üretilir (68).

ETEC suşları CFA I (kolonizasyon faktör 1), CFA II ve E8775 gibi adezyon faktörleri ve Tia, LeoA gibi CS antijenleri (coli surface associated antigen) ile ince barsak epiteline tutunurlar (69). Kolonizasyon faktörleri EM'de fimbriyaya benzeyen filamentöz yapılar olarak görülür. Kolonizan faktörler plazmidde Ing A geninde kodlanır. ETEC kolonizasyon sonrası bir veya daha fazla enterotoksin salgılayarak bol miktarda, sulu sekretuar tipte ishale sebep olur. İnvazyon ve mukozada harabiyet yoktur.

ETEC, ısı labil toksin (LT toksin; ısıya dayanıksız enterotoksin) ve ısı stabil toksin (ST toksin; ısıya dayanıklı enterotoksin) olmak üzere iki tip toksin üretir. Enterotoksinler plazmidde farklı bölgelerde kodlanır. Enterotoksinler multimerik yapıda olup B (bağlanma) ve A (aktif) subunitlerden oluşur. Holotoksin (Ave B subuniti ikisini birden içeren toksin) hücre içine endositoz ile girdikten sonra ER' da (endoplazmik retikulum) A subuniti B'den ayrılır ve A subuniti sitozole geçer, ikincil mesajcıları etkileyerek kript hücrelerinde Cl kanalını (CTFR kanalı; Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) açar, Cl sekresyonu artar ve böylece barsak lümenine elektrolit ve su sekresyonuna neden olurlar. Ayrıca Na ve Cl'un barsak lümeninden fırçamsı kenara ve hücre içine doğru absorpsiyonunu da inhibe eder. Hücre içine glukozaya bağlı Na ve su girişi bozulmaz. Bakteri enterotoksininin hücreler arası geçişi sıklıkla enterosit apikal yüzeyinden, daha az ise hücre bazolateralinde yer alan intersellüler sıkı bağlantılarla olur. Transepitelyal permabilite artar.

LT toksini, ETEC patojenitesinden büyük oranda sorumlu olan toksindir. LT toksini, kolera enterotoksinine benzer etki gösterir. B subuniti ile gangliozid GM1 reseptörüne irreversible bağlanır, adenilat siklazı aktive eder. Sonuçta hücre içi CAMP (ikincil mesajcı) düzeyi artar. ST toksini ise enterosit apikal yüzeyinde yer alan guanilat siklaz C reseptörüne irreversible bağlanır. Bağlanma sonucu hücre içi CGMP (ikincil mesajcı) düzeyi artar, LT'ye benzer şekilde barsak lümenine su ve elektrolit sekresyonunu uyarır (70).

EİEC suşları Shigella'ya benzer şekilde kalın barsak epiteline invaze olarak etki gösterirler, fakat farklı olarak shiga toksin üretmezler. Tüm virulan Shigella suşları ve EİEC suşlarında kromozomda 3-5 lokusu tutan bir virulans

plazmid bulunmaktadır. Bu plazmid bakterinin epitele tutunmasını ve fagositozdan korunmasını sağlayan dış membran proteinleri kodlamaktadır. Dış membran proteinleri tip 3 sekresyon sistemi ile hücre içine alınır. İlk olarak invaziv plazmid antijen (ipa D) ile epitele bağlanır, bu bağlanma hücre iskeletini yeniden düzenleyerek bakterinin hücre içine fagositozunu sağlar. İpa B ve ipa C diğer proteinler olup bakteri yüzeyinde ve ekstraselüler sıvıda bulunurlar, fagositoz ve fagositoz vezikülü rüptürü için esastırlar. Daha sonra EİEC sitoplazmada çoğalır, Ics A (VirG) ve Ics B proteinleri etkisiyle hücre ölür, aktin yeniden düzenlenmesi ile de bakteri hücreler arası yayılır.

Shigella türleri ve EİEC'de bakteriyel DNA kaybının mikroorganizma virulansını uyarmada etkili yollardan biri olduğu bildirilmiştir (71). Shigella türleri dizanteri yapan organizmaların tipik örneğidir, fakat sulu ishaller de sıklıkla görülmektedir. Shigella infeksiyonu patogenezi oldukça karmaşıktır. Kolon, rektum ve kısmen terminal ileum tutulur. Shigella'nın temel virulans özelliği, kolon epitel hücrelerine invazyon kabiliyeti varlığıdır. M hücreleri birçok invaziv mikroorganizma tarafından epitel bariyeri geçmek için kullanılır. Shigella'lar barsak M epitel hücrelerine invazyon için spesifik bir virulans plazmidine ihtiyaç duyarlar. Dış membran proteinleri bir hemolizin ile birlikte fagositler içindeki fagosomun parçalanmasını ve bakterilerin doğrudan sitoplazma içinde çoğalmasını sağlar (72). Daha sonra lenfoid folliküle geçerler ve makrofajlarca fagosite edilir, Shigella apoptoz ile makrofajı öldürür ve mukoza epiteline bazolateral kısmından invaze olur. Lateral olarak bir hücreden diğerine yayılır (73).

Shigella bir sitotoksin olan Shiga toksinini salgılar. Sitotoksin, enzim aktivitesi olan "A" ve bağlanmayı sağlayan "B" alt bölümlerinden oluşur. Shiga toksini hücrede Gb3 reseptörünü tanır, endositozla sitoplazmaya geçer ve burada 60S ribozomal altüniteye irreversible olarak bağlanır ve protein sentezini inhibe eder, böylece hücrelerin ölümüne yol açar (71). Shiga toksini salgılayan suşlar kolon damarlarında ağır hasar oluştururlar ve sonuçta kolon epitelinde nekroz ve inflamasyon gelişir (74). Polimorfonükleer inflamatuvar cevabı tetikler. İnflamasyon genellikle barsak mukozasına sınırlıdır. Kolonda tutulan bölge mukozasında ödem, konjesyon, mukus

salgılanması, epitel hücrelerinde harabiyet ve dökülme, kript hiperplazisi, goblet hücrelerinde harabiyet, lamina propriada inflamasyon ve mikroabse oluşumu gerçekleşir. Daha sonra nekroze olarak ülserleşir, yüzeysel ülser ve hemorajiler oluşur. Kalın barsak ve rektum ile sınırlı ülserasyonlar tipik olarak lamina proprianın ötesine geçmez. Bu yüzeysel ülserlerin üzeri fibrin, lökosit artıkları, bakteri ve nekrotik epitelyum parçalarından oluşan yalancı zarla örtülüdür. Barsak lümeni ve dışkıda inflamatuvar eksuda gözlenir. Sonuçta kolit ve mukoza ülserasyonu ile kanlı, mukuslu ve/veya ateşli ishal tablosu ortaya çıkar, buna dizanteri de denilir (75).

Shiga toksinini *S. dysenteriae* tip 1 çok, diğerleri ise çok az sentezler veya hiç sentezlemez. Basilli dizanteri belirtileri ve toksin miktarı arasındaki ilişki tartışmalıdır, fakat *S. dysenteriae* tip 1 ile oluşan hastalık daha ağır seyirlidir.

C. jejuni genom analizi yapılmış olmasına rağmen kampilobaktere ait virulans faktörleri ile infeksiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kampilobakter enteriti jejunum ve ileum proksimalinden başlayıp kolona yayılır. İntestinal epitelin yüzeyine kolonizasyonda mikroorganizmaya ait adeziv fimbria ve nonfimbrial yüzey yapı elemanları etkilidir. *C.jejuni*'de adezyondan sorumlu CadF (*Campylobacter* adesion to fibronectin), PEB1 (periplasmic binding protein) ve JlpA (*Jejuni* lipoprotein A) nonfimbrial yüzey yapı proteini vardır. CadF kampilobakterlerin fibronectin reseptörlerine bağlanmasını sağlayan bir dış membran proteindir (76). PEB1 gram negatif bakterilerdeki aminoasit transport proteinlerine benzeyen bir dış membran proteindir. JlpA ise yüzey etkili bir lipoproteindir ve intestinal epitelde Hsp 90 ile etkileşerek NFkB'yı aktifleştirir (77).

C. jejuni'nin ayrıca lipopolisakkarit tabakası ve kapsülü de epitele adezyonda rol oynar. *C. jejuni* kapsülü mukoza hücrelerinden salınan defensin 1 ve lizozim gibi antimikrobiyal peptidlere karşı mikroorganizmayı korur (78, 79). Kampilobakter bağırsağa tutunup epitel yüzeyinde kolonize olduktan sonra endotoksin (ısıya dayanıksız enterotoksin, shiga like toksin, Hep-2 elongasyon yapan toksin ve diğer sitotoksinler) oluşumu ile sekretuar tip ishal gelişir, takiben bakteriyel invazyon ve epitel hasarının tabloya

eklenmesi ile dışkıda lökosit varlığı ile giden dizanterik form ishale dönüşebilir.

C. jejuni epitel dokuları içine invaze olan flagella proteinleri sentezler, fakat bunlar Tip 3 sekresyon sistemi proteinleri ile homoloji göstermemektedir. C. jejuni'nin hücreye invazyonu hücre kültürü ve hayvan modelleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmaların birçoğunda Cia proteinleri (Campylobacter invasion antigen) olarak adlandırılan bir grup proteinin kampilobakterlerin hücreye invazyonunda gerekliliği ortaya konmuştur (78, 79)

Kampilobakterlerin ürettiği enterotoksinlerin ishal patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Isıya dayanıksız enterotoksin ile gangliozid GM1 reseptörlerini uyarır, hücre içi CAMP artışı sonucu Cl kanalı açılır ve sekretuar tipte ishal yapar. C. jejuni tarafından üretilen CLDT kolon immatür kript hücrelerini yıkıma uğratarak barsak lümenine aşırı sıvı kaçıışına yol açar, ayrıca NFkB'yi aktiveştirir. NFkB proinflamatuvar sitokinleri uyarır ve inflamasyon başlar, epitel bütünlüğü bozulur. Campylobacter inflamasyona bağlı olarak açılan intersellüler aralıklardan "parasellüler" veya invaze oldukları hücreyi lizis ile parçalayarak "transsellüler" yolla lamina propriaya transloke olur. Bu dönemde ishal dizanterik forma dönüşür. Nadiren enteroportall yolla dissemine infeksiyona yol açar (78). C. fetus suşları yüzeyindeki S protein mikroorganizmayı serum bakterisidal etkilerine karşı koruduğundan C. Fetus infeksiyonlarından sonra bakteriyemi sık gelişmektedir (80).

S. typhi'nin ve nontifoidal salmonella suşlarının barsak epiteline invazyonu Salmonella türlerinin iyi bilinen bir virulans özelliğidir. Aralarında S. typhimurium'un da bulunduğu non-tifoidal salmonellalar genellikle sulu ishal yapar. Salmonella infeksiyonlarında gelişen sekretuar ishali patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (71, 81). Terminal ileum ve çekum en fazla tutulur. Salmonella tipik olarak barsak mukoza hücrelerine önce adezyon yapar, daha sonra vakuol içinde endositozla hücreye invaze olarak hastalık yapar (82, 83) İnvazyon hızlıdır. Salmonella patojenite adası 2'de kodlanan Tip 3 sekresyon sistemi (Sap E ve Spt P) ile S. typhi efektör proteinleri epitel

içine girer ve ikinci mesajcıları uyarır (84). Tifoda mikroorganizma vakuol içinde bazal hücre membranını geçerek hızla Peyer plaklarındaki makrofaj, lenfositlerle ve kolonda lamina propriadaki lenfoid doku tarafından tutulur. Bakteriyel proliferasyon lamina propria ve mezenterik lenf nodlarında olur. S. typhi lamina propria mononükleer hücre cevabı oluşturur ve Peyer plakları ve mezenterik nodlar büyüyebilir. Mukoza invazyonu ve epitel hasarına bağlı olarak tekrarlayan veya uzamış ishaller görülebilir. Salmonellalar intraselüler canlı kalarak retiküloendotelial sisteme ulaşabilir. Böylece antikor ve bazı antimikrobiyal ajanlardan korunabilir. Bakterinin bu intrasellüler lokalizasyonu, uzamış taşıyıcılığa ve organizmanın uzamış ekskresyonuna (atılım) sebep olabilir. S. typhi ve S. Paratyphi mukozayı geçer ve bakteriyemi yapma olasılıkları diğer salmonella türlerinden daha fazladır (71).

III. Etiyolojik Ajanlar

İnfeksiyöz akut gastroenteritlere viral, bakteriyel veya paraziter enteropatojenler sebep olabilir. Akut infeksiyöz gastroenterit her yaş döneminde ortaya çıkabilir, ancak etiyolojik ajanlar ve hastalığın şiddeti yaşa, mevsime ve coğrafik bölgeye göre değişkenlik gösterir (85, 86).

Tablo- 6' da çocuklarda akut ishal oluşturan gastrointestinal sistem infeksiyonuna yol açan enteropatojenler ve görülme sıklıkları gösterilmiştir (10).

Tablo- 6: Gelişmiş ülkelerde akut infeksiyöz ishallerin etiyolojik patojenleri (10)

Patojen	Sporadik ishallerde görülme sıklıkları %
Viruslar	
Rotavirus	25-40
Calicivirus	1-20
Norwalk-like virus	10
Astrovirus	4-9
Enterik tip adenovirus	2-10
Bakteri	
Campylobacter jejuni	6-8
Salmonella	3-7
Escherichia coli	3-5
Enterotoksijenik (ETEC)	
Enteropatojenik (EPEC)	
Enteroagregatif (EAEC)	
Enteroinvaziv (EIEC)	
Enterohemorajik (EHEC)	
Diffüz adherent	
Shigella	0-3
Yersinia enterocolitica	1-2
Clostridium difficile	0-2
Vibrio parahaemolyticus	0-1
Vibrio cholerae 01	Bilinmiyor
Vibrio cholerae non-01	Bilinmiyor
Aeromonas hydrophila	
Aeromonas caviae	
Aeromonas veronii	0-2
Parazitler	
Cryptosporidium	1-3
Giardia lamblia	1-3

III.A. Viruslar

Etkenler göz önüne alındığında infeksiyöz ishallerde viral enteropatojenlerin %30-70'lere varan oranlarla ilk sırayı aldıkları bilinmektedir (7). Viral gastroenteritler üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra ikinci en yaygın viral hastalıktır. Tüm yaş gruplarını etkiler, özellikle çocukluk çağının en önemli viral hastalıklarından kabul edilmektedir (87). Gastroenterit virusları son derece bulaşıcıdır, başlıca fekal-oral yolla bulaşır. Sporadik veya endemik olarak görülebilir ve etyolojik ajanların belirlenemediği ishallerin büyük bir kısmında etkendirler. Virusların neden olduğu gastroenteritler gelişmemiş ülkelerdeki çocuklarda her yıl epidemilere ve ölümlere sebep olurken gelişmiş ülkelerde ise önemli morbidite ve hastaneye yatış sebebidir (88). Hastalıkların çoğu kendi kendini sınırlar ve immun yetmezliği olmayan konaklarda iyileşme tamdır. Ağır dehidratasyona yol açmaları halinde önemli morbidite ve mortalite nedeni olurlar. ABD'de yılda ortalama üç buçuk milyon viral gastroenterit vakası bildirilmekte ve bunların % 35'inin hastaneye yatırılarak tedavisi gerekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha da yüksektir (125 milyon vaka/yıl) ve bu vakaların 18 milyonu şiddetli dehidratasyon ile seyretmektedir (89). İnsanlarda gastroenterite yol açan başlıca viruslar; rotavirus, norovirus ve sapovirus, enterik adenoviruslar ve astroviruslardır. Diğer viruslar arasında nazokomiyal salgınlara yol açabilen ve çocuklarda persistan diareye sebep olan toroviruslar ve daha çok hayvanlarda ishal yapan ancak iki yaşından küçük çocuklarda da gösterilmiş olan pestiviruslar gibi daha nadir gastroenterit yapan etkenler yer almaktadır.

III.A.a. Akut Viral Gastroenteritlerde Tanı

Viral gastroenteritlerin bakteri veya parazite bağlı gastroenteritlerden klinik olarak ayrımı güçtür. Hastalığa ait klinik bulgular, tek başına tanı koymak için yeterli değildir. Klinik belirtilerin yanı sıra mevsim, yaş, coğrafik bölge, sosyoekonomik koşullar, immun yetmezlik ve beslenme tarzı gibi çeşitli epidemiyolojik faktörler ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Bu aşamada klinik

tanıyla doğrulamak için laboratuvar desteği gereklidir. Hastalığın akut evresinde toplanan dışkı viral gastroenteritlerde seçilen örnektir. Viral partiküller semptomatik hastaların dışkısıyla bol miktarda atılmaktadır. Dışkı örneklerinde EM'da virusun direk olarak görüntülenmesi, viral antijenlerin saptanması (serolojik testler; ELISA, lateks aglutinasyon gibi), viral nükleik asitlerin moleküler yöntemlerle tespiti (poliakrilamid jel elektroforezi, hibridizasyon testleri, PCR ve RT-PCR, real time PCR gibi), hücre kültüründe virusun izolasyonu veya serolojik testlerle virusa karşı oluşan spesifik antikorların gösterilmesi viral enteropatojenlerin tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. Günümüzde virusların her birinin tespiti için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Viral gastroenterit akut evresi dışkıda viral yükün en yüksek olduğu evredir (10⁹-10¹¹ viral partikül sayısı/ml). Bu nedenle virus tespiti için dışkı örneklerinin hastalığın ilk dört günü içinde alınması uygundur. Konvansiyonel testlerde (EM, ELISA) virus tespiti genellikle diarenin devamlılığı ile eş zamanlıdır ve ishal genellikle bir- dört gün sürer. Semptomların başlangıcından sekiz gün sonra toplanan örnekler nadiren virus içerir, fakat hastalığın semptomlarının devam etmesine bağlı olarak dışkıda virus atılımı üç haftaya kadar sürebilir ve daha sensitif moleküler testler (RT-PCR) ile bu süre içerisinde virus tespiti gerçekleştirilebilir (90).

III.B. Akut Bakteriyel Gastroenteritlerde Tanı

Akut gastroenterit etkeni bakteriyel enteropatojenlerin tanısında hastaya ait demografik ve epidemiyolojik veriler, klinik özellikler ve konak immun durumu yol gösterse de kesin tanı için laboratuvar desteğine ihtiyaç vardır. Bakteriyel enteropatojenlerin araştırıldığı dışkı örnekleri en kısa sürede incelenmelidir (91).

Dışkı analizi ile ishalin şiddeti ve tipi hakkında bilgi edinilir. Dışkı toplama ile yapılan 24 saatlik testlerin pratik olmaması sonucu spot dışkı incelemesi önem kazanmıştır. Dışkının altı basamakta incelenmesi ile ishalin sulu (sekretuar-ozmotik), inflamatuvar, yağlı ve spesifik bir hastalıkla ilişkisi saptanabilir (15).

1. Dışkı da sodyum ve potasyum ölçümü ile ozmotik aralık hesaplanır. Ozmotik aralık $290-2x (Na^++K^+)$ formülü ile hesaplanır. Bu değer >125 ise ozmotik, <50 ise sekretuar ishaldir (92).

2. Dışkı pH'sı ölçülmelidir. Karbonhidrat intoleransında pH <5.6 'dır

3. Dışkı da gizli kan ve redüktan madde bakılır. İBH, çölyak hastalığı ve diğer çölyak benzeri durumlarda dışkıda gizli kan saptanabilir (93).

4. Lökosit görülmesi inflamatuvar ishali akla getirir. Hücresel elemanlar Wright boyası yardımı ile görülebilir (15)

5. Dışkıda yağ globullerinin görülmesi Sudan boyası ile mümkündür. Sayıca fazla ve büyük globullerin görülmesi (büyük büyütmeye $>3-5$ adet), 24 saatlik dışkıdaki yağ miktarı 5 gr/gün'den fazla ise malabsorbsiyonu ve emilim kusurunu yansıtır. Dışkıda yağ konsantrasyonu %8'den fazla ise kuvvetle pankreatik yetmezlik akla gelir (94)

6. Bakteriyolojik inceleme ve laksatif kullanımı testi yapılmalıdır. Akut ve kronik ishal olgularında en azından bir kez kültür incelemesi önerilmektedir (95).

Pankreas ekzokrin işlevlerinin en kolay ve güncel değerlendirmesi fekal elastaz tayini ile olur. Protein kaybettiren ishal tanısında dışkıda alfa 1 antitripsin tayini yapılır. Ya da TC 99(Teknesyum 99) işaretli albümin verilerek karın bölgesinin sintigrafik incelemesi yapılır. Barsaktan emilimin noninvaziv testlerle değerlendirilmesi duyarlı ancak özgül olmayan testlerdir. Analitik verimliliği düşürür. D-ksiloz testinde emilim iyi ise kanda glukoz yükselmesi emilim bozukluğundan uzaklaştırır (15).

Bakteriyel gastroenteritlerin tanısı için rutinde konvansiyonel kültür yöntemleri kullanılmaktadır. İnfeksiyon dışı birçok etkenin ishale sebep olduğu unutulmamalı ve akut ishali olan hastalarda dışkı kültürü bakteriyel gastroenterit düşünülüyorsa yapılmalıdır. İshal yapan bakteriyel patojenlerin bazıları (Salmonella, Shigella) mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak tespit edilebilir, identifikasyon için dışkı örnekleri öncelikle kanlı agar gibi seçici olmayan besi yerlerine ve Endo, MacConkey gibi seçici besiyerlerine ekilmelidir. Ayrıca dışkı kültürü endikasyonu varsa örnek Campylobacter, STEC, Salmonella ve Shigella türlerini tespit edecek daha seçici besi

yerlerine de ekilmelidir. İshal yapan bakteriyel patojenlerin bazıları ise özelleşmiş besi yeri veya üretme koşullarına gerek duyarlar (*V. cholerae*, *Y. enterocolitica*, *C.difficile*) (91).

Antijen tespitinde kullanılan testler hızlı tanı sağlar, fakat duyarlılıkları kültür yöntemine göre daha azdır. ELISA, LA ve presipitasyon temelli çok sayıda ticari test geliştirilmiştir (96, 97). Mikroorganizma genetik yapısının son derece değişken olması moleküler yöntemlerin standardizasyonu güçleştirmektedir. Moleküler yöntemler kısa sürede sonuç veren, hızlı ve yüksek duyarlılığa sahip testlerdir. Araştırma ve referans laboratuvarlarında kullanılmaktadır (98).

III.C. Parazitler

Giardia lamblia, *Cryptosporidium*spp ve *E. histolytica* çocuklarda en sık daireye sebep olan parazitlerdir.

İnsanlarda sık olarak ishal ve malabsorbsiyon etkeni olan *Giardia*, *G. lamblia*, *G. intestinalis* veya *G. duodenalis* olarak adlandırılır *G. lamblia* dünyada insanlarda barsak parazitozunun en yaygın sebebidir. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı çocukluk döneminde %25-30 kadardır. Gelişmiş ülkelerde bu oran %7'yi nadiren geçer. *G. lamblia* ABD'de en sık izole edilen intestinal kamçılıdır. Akut ishale sebep olabilir, fakat genellikle persistan ishale yol açar. Fekal-oral yolla ya da kontamine sularla bulaşabilen *G. lamblia* kisti alınması sonucu infeksiyon oluşmaktadır. Çocuk bakım evlerinde epidemilere yol açabilir. *G.lamblia* ince barsakta genellikle mukozaya adezyon yapar, nadiren invazyona sebep olur. *G. lamblia* ile enfekte olan birçok kişi asemptomatiktir. Özellikle parazitin endemik olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde semptomatik olup, dışkı sayısı az, ama bol miktarda ve kötü kokuludur. Karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve abdominal distansiyon giardiazisi düşündürülen şikayetler olabilir. Kilo kaybı ve malabsorpsiyon gelişebilir. Dışkıda genellikle kan ve lökosit bulunmaz. Tanı dışkıda kistlerin, ya da ince barsakta trofozoitlerin görülmesi ile konur. ELISA ile dışkıda antijen araştırılabilir (99).

Entamoeba histolytica özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık görülmekle birlikte, bütün dünyada insanların yaklaşık %10'unu infekte eder. Gelişmiş toplumlarda bu oran %5'tir. Çocuklarda çoğu kez asemptomatik ya da hafif bir enfeksiyona yol açarsa da, bazen kanlı ishal ve ateşle seyreden dizanteri ishali ortaya çıkabilir. Kişisel hijyenik koşulların bozulması ile bağlantılı olarak geçiş riski artar. Bu parazit sıklıkla kontamine sulardan bulaşmakla birlikte, kişiden kişiye direkt bulaşma da olabilir. Başlıca rezervuar insandır. Amipli dizanteri açısından yüksek risk altında olanlar; endemik bölgelere göç edenler, topluluk halinde yaşayanlardır. Kistler ince barsak ortamında açılır ve kolonu invaze eden trofozoitleri oluşturur. Dışkıda trofozoitlerin veya kistlerin görülmesi, ya da serolojik testlerle tanı konabilir (99).

Cryptosporidium spp, çocuklarda oldukça sık diareye sebep olur. Bu parazit, süt çocuklarında ve immun yetersizliği olanlarda genellikle ağır ishal yapar, diğer çocuklarda ise sıklıkla subklinik olarak seyreden bir enfeksiyona yol açar. Hayvanlardan insanlara bulaş sıklığı, direkt temasla ya da infekte su ve besinlerle de bulaşabilir. İnce barsakta ookistlerden serbest kalan sporozoitler intestinal epitele girerek fırçamsı kenar fonksiyonunu bozarlar ve villus atrofisine, sonuçta da malabsorpsiyona sebep olurlar. Sulu, sekretuar tipte ishal yapar, dışkı kan ve lökosit içermez. Karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı olabilir. İmmun yetersizliği ya da HIV enfeksiyonu olanlarda daha ağır ve uzun süreli bir gidiş görülür (99).

IV. Akut Gastroenteritlerde Tedavi ve Korunma

IV.A. Akut Gastroenteritlerde Tedavi

Sıvı elektrolit replasmanı, hem viral hem de bakteriyel akut gastroenteritlerde tedavinin temelini oluşturmaktadır. İshal ve kusma sonucu oluşan su ve elektrolit kaybını düzeltmek için, ORS tedavisi hafif ve orta dehidratasyonda tercih edilirken, intravenöz (IV) sıvı tedavisi şokta veya ciddi elektrolit dengesizliği olan ve oral tedavi ile düzelme göstermeyen çocuklarda uygulanır.

İshali olan bir çocuğun yaşına uygun bir diyetle erken dönemde beslenmeye başlanması da tedavide önemlidir. Çünkü birkaç günlük açlık bile barsak villuslarında önemli şekilde atrofi ve emilim yüzey alanında azalmaya yol açar. Dehidratasyonu olmayan ya da hafif dehidratasyonlu çocukların beslenmesine hastalıkları boyunca devam edilmeli, orta ve ağır dehidratasyonu olan çocuklarda ise rehidrasyon sonrası mümkün olan en kısa sürede beslenmeye başlanmalıdır.

Bakteriyel gastroenteriti olan hastaların çoğu antimikrobiyal tedavi gerektirmeden, kendiliğinden iyileşmektedir. Akut ishalleri olan hastaların çok az bir kısmında (%5-10) antibiyotik tedavisine gereksinim duyulur. Ayrıca çocukluk çağı akut ishal tedavisinde antibiyotiklerin etkinliği ve güvenliği ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır.

Antibiyotik tedavisi hastalığın uzaması, artmış taşıyıcılık ve artmış morbidite ile ilişkilidir. *Salmonella* spp enterokolitlerinde antimikrobiyal ilaçlar taşıyıcılık ve nüksü artırır, ancak lamina propria'ya penetrasyon ve/veya bakteriyel invazyon durumunda uygun endikasyonda kullanılırlar. EHEC düşünülen olgularda antibiyotik verilmesi HÜS riskini artırdığından uygulanmaz. Bu komplikasyon *E. Coli* O157:H7 için antibiyotik tedavisi almış %50 çocukta rapor edilmiştir ve antibiyotik kullanımının HÜS gelişme riskini 13.4-17.7 kat artırdığı tahmin edilmektedir (100).

Antibiyotik tedavi *Shigella* spp, *Salmonella* spp (endikasyon varlığında), *V. cholerae*, *C. jejuni*, *C. difficile* türleri, *G. intestinalis*, *E. histolytica*'ya bağlı akut ishallerde fayda sağlayabilir. Her bir enteropatojen için uygun antimikrobiyal seçilirken direnç sıklığı unutulmamalı ve klinik izolatlarda antimikrobiyal ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır.

Çocuklarda akut ishal tedavisinde genel olarak ampicilin, trimetoprim sulfametaksazol (TMP-STX), makrolid, florokinolonlar, sefotaksim, tetrasiklin, metranidazol gibi antimikrobiyaller oldukça etkilidir.

Viral gastroenteritlerin spesifik antiviral tedavileri yoktur. Rotavirus ishal tedavisinde oral veya enteral immunglobulin etkinliği birkaç çalışmada gösterilmiştir (102, 102). İshal ve virus yayılım periyodunu kısaltıyor gibi görünse de rutin tedavide kullanılmamaktadır.

Kronik rotavirus infeksiyonlu immun yetmezliği olan çocukların tedavisinde kolostrum veya rotavirus antikorları içeren insan sütü ve rotavirusa karşı immunize olmuş ineklerin kolostrumu kullanılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir. Fakat bunlar akut rotavirus gastroenteriti tedavisinde etkili olmamaktadır, sadece virus yayılım süresini kısaltmaktadır.

İshalin önlenmesinde ve tedavisinde en hızlı yayılan ilaçlardan biri canlı mikroorganizmalar, probiyotiklerdir. Laktobacillus rhamnosus (LGG) en çok araştırılan probiyotiktir. İnsan barsağında geçici olarak kolonize olur. Lactobacillus GG'nin çocuklarda ve erişkinlerde akut ishal tedavisinde etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Antibiyotiklere bağlı diyarelerde de Saccharomyces boulardinin etkinliği gösterilmiştir. (103, 104).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO; World Health Organization) ve Birleşmiş Milletler ocuklara Yardım Fonu (UNICEF; United Nations Children's Fund) 2004 yılından bu yana akut ishallerde çocuklarda çinko kullanımını desteklemektedir. Bangladeş'te Roy ve arkadaşlarının yaptığı çift kör kontrollü çalışmada, akut ishallerde malnütre çocuklarda 20mg/kg elemental çinko desteğinin ishal süresini kısalttığı, dışkı çıkarımını azalttığı, kilo alımının daha iyi olduğu ve serum çinko düzeyinin düzeldiği gösterilmiştir (105).

İshal tedavisinde loperamid, antikolinergik ajanlar, bismut subsalisilat veya adsorbanların kullanılması önerilmemektedir. Opiyat, atropin içeren bileşiklerin kullanılması paralitik ileusa neden olabileceği için kontrendikedir.

IV.B. Akut Gastroenteritlerde Korunma

Akut gastroenterite sebep olan enteropatojenler insandan insana en yaygın fekal oral yolla bulaşır. Salgınlar veya sporadik ishallerde sebep olurlar. Kaynak genellikle infekte dışkı ile temas eden eller, eşyalar (oyuncak gibi), kontamine yüzeyler, su ve gıdalardır. Bulaşmanın önlenmesi için sanitasyon, dezenfeksiyon, kişisel ve toplumsal hijyen standartlarının yükseltilmesi ve eğitim esastır. Salgınlar sırasında hasta çocuklar izole edilmelidir.

Çocuklara bakan kişilerin, hastanede personelin hijyen kurallarına uyması, etkili el yıkaması bulaşmayı önemli ölçüde azaltır. Ayrıca anne sütü ile beslenme de önerilmelidir.

Kontamine yüzeyler, eşyalar tam temizlenmeli, dezenfekte edilmelidir. İçme sularının yeterince filtre edilmesi, klorlanması ve su şebekelerine yeterli bakım yapılmasıyla su kaynaklı salgınlar önlenir. Çiğ sebze ve meyveler her zaman temiz su ile iyice yıkanmalı, gıdalar iyi pişirilmelidir. Endemik bölgeye seyahat edenler kaynamış ya da şişelenmiş su içmeli, yüksek riskli, temiz olmayan ve pişmemiş yiyeceklerden, açıkta satılan yiyeceklerden kaçınmalıdır.

Bakteriyel gastroenteritlerden korunmada önemli olan kişisel ve toplumsal hijyen kuralları, rotavirus infeksiyonlarının önlenmesinde çok etkili değildir. Demokratik virus olarak da tanımlanan rotavirusların neden olduğu gastroenteritler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Rotaviruslar tüm dünyada süt çocuklarında görülen ishallerin, özellikle hastaneye yatış ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen sebebidir. Bu ağır hastalık yükü nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de rotavirus gastroenteritlerinden korunma gereksinimi vardır ve rotavirus ishalinin önlenmesinde tek yöntem aşılama (106).

Rotavirus aşısından beklenen, her ne kadar immunité süreci uzun olmasa da doğal rotavirus infeksiyonuna benzer immunité oluşturarak, orta/ciddi infeksiyona karşı koruması, hastane yatışları ve mortaliteleri önlemesi, ekonomik kayıpları azaltması ve hastalığın süre ve ciddiyetini hafifletmesidir (107, 108)

Günümüzde iki yeni rotavirus aşısı; monovalan human rotavirus aşısı [Rotarix, GlaxoSmithKline] ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı [RotaTeq, Merck] 2008 yılı itibarıyla 100'den fazla ülkede ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Her iki aşının da güvenilir olduğu ve barsak tıkanması ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu aşuların herhangi bir rotavirus diareisine karşı %74-79, şiddetli rotavirus diareisine karşı ise %96-100 koruma sağladığı gösterilmiştir (109, 110). Rotavirus aşuları, hastaneye yatışları (%96), acil servis başvurularını (%94) azaltır (109, 111, 112, 113).

Monovalan human rotavirus aşısı oral yolla 2 ve 4. ayda olmak üzere 2 dozda uygulanır. Pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı ise

oral yolla 2, 4 ve 6. ayda olmak üzere 3 dozda uygulanır. İlk doz bebek 15 haftalık olana kadar uygulanmalı ve aşılama 15. haftadan sonra başlanılmamalıdır ve aşılama 8 aya kadar tamamlanmalıdır.

Diğer gastroenterit etkeni virusların ve bakterilerin aşısı şimdilik yoktur, aşı çalışmaları devam etmektedir.

V. Kronik İshalle Gelen Çocuğa Yaklaşım

Gelişmekte olan ülkelerde ishal yaklaşık 5,000,000 çocuk ölümünden sorumludur. Birçok hastada kronik ishal birden fazla mekanizmanın birbirini etkilemesi ile bir kısır döngü sonucu oluşur. Bunun en tipik örneği HIV (insan immun yetmezlik virüsü) enfeksiyonunda görülen immun yetmezlikle birlikte malnütrisyon, enterik enfeksiyonlar ve intestinal hasarın birlikte oluşturduğu tablodur. Kronik ishallerin değerlendirilmesi sırasında hasta yaşının ve bu yaş grubunda daha sık rastlanan nedenlerin de akılda bulundurulması önemlidir. Her yaşta kronik ishale neden olabilecek enfeksiyonlar unutulmamalıdır (15).

Kronik ishal bir spektrum olarak kabul edilirse ağır hastalıkla seyreden uçta ilk olarak Avey tarafından tanımlanan □dirençli (intractable) ishal□ de akılda bulundurulmalıdır (114). Bebekliğin dirençli ishali ilk iki yaş içinde hayatı tehdit eden ishal ile karakterize , en az üç gaita kültüründe üreme gösterilmeyen ve parenteral beslenme desteği gerektiren klinik tablo olarak tanımlanmıştır (114, 115). Bebekliğin dirençli ishal tablosuna neden olan hastalıklar nispeten nadir fakat ölümcül olabilen durumlardır. Anatomik anormallikler,intestinal malrotasyon, kısa bağırsak sendromu ve enterik innervasyon bozukluğu ile motilitenin etkilenmesini içerir. Baryumlu pasaj garfileri tanıda yardımcı olabilir.

Yapısal (konjenital enterosit bozuklukları) bozukluklar içinde mikrovillus inklüzyon hastalığı, tufting enteropati (intestinal epitelyal displazi) en önemli olanlardır.

Konjenital sodyum ve klor ishali ile akrodermatitis enteropatika iyon ve çinko malabsorbsiyonu sonucu oluşan ciddi tablolardır.

İmmun aracılı dirençli ishal nedenleri arasında otoimmün enteropati ve immün yetmezlik hastalıkları sayılabilir (116).

Vazoaktif intestinal polipeptid salgılayan tümörler klinik olarak sulu, fazla miktarda ishal, hipokalemi ve alkaloz ile karakterize tipik bir tablo oluştururlar. Serum VIP düzeyinin yüksek olması (normal:270 pmol/L) tanısaldır. Kitleyi göstermek için görüntüleme yöntemleri kullanılır (116).

V.A. Kronik İshalli Hastanın Değerlendirilmesi

İlk aşama hastanın öykü ve fizik muayenesi ile beslenme durumunun değerlendirilmesini içermelidir. Öyküde yeni geçirilmiş akut gastroenterit varlığı postenterit sendromunu düşündürür. Belli gıdalarla başlayan kronik ishal durumunda besin alerjileri araştırılmalıdır. Bu hastalarda aile öyküsünde astım, atopi varlığı destekleyicidir.

Ailede İBH öyküsü yol gösterici olabilir. Artrit, diyabet, trombositopeni varlığında kronik ishalin otoimmün nedenleri araştırılmalıdır. Hamilelikte polihidramniyoz, konjenital klor ya da sodyum ishali için tipiktir.

Hastanın boyu ve kilo alımı normal ise öncelikli olarak fonksiyonel ishal (kronik non-spesifik ishal) düşünülmelidir (11, 15, 117). Dört yaş ve altında fonksiyonel ishal "Toddler ishali" beş yaş ve üzerinde irritabl bağırsak sendromu olarak adlandırılır. Fonksiyonel ishali tanımı Roma III kriterlerine göre belirlenmiştir (11, 117) (Tablo- 7)

Tablo- 7: ROMA III kriterleri

- **Hastada son üç ayda her ayın en az üç günü karın ağrısı abdominal rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az iki özelliğın varlığı;**
 - **Ağrıların dışkılama ile geçmesi**
 - **Ağrıların başlamasının dışkılama sıklığında değışikliklerle birlikteliğı**
 - **Ağrıların başlamasının dışkı şeklinde veya görünümünde değışikliklerle birlikteliğı**

Hastanın günlük sıvı tüketimi ve çeşidi ile beslenme özellikleri belirlenmelidir. Karbonatlı ve günlük 150 ml/kg' dan fazla meyve suyu tüketimi Toddler ishaline neden olabilir ve sıvı alımının kısıtlanması ile ileri tetkik yapılmadan ishal önlenabilir. Aynı şekilde emilmeyen sorbitol gibi maddelerin aşırı tüketilmesi de ishal ile sonuçlanır. Laksatif kullanımı sorgulanmalı, şüpheli durumlarda ileri tetkik yapılmalıdır.

Ebevyner tarafından yağ alımının kısıtlanması da ishal nedeni olabilir. Bu hastalarda yağ alımının %40 civarına yükseltilmesi ishalin düzelmesi ile sonuçlanır. Kronik ishalleri hasta değerlendirilirken diyet değışikliğı hemen yapılmamalı, ilaç başlanmamalıdır. Fonksiyonel ishal düşünülüyorsa gereksiz tetkik yapılmamalıdır.

Kilo alımı yetersiz ya da kilo kaybı olan hastalarda üç aşamada tetkiklerin yapılması uygundur. İlk aşama tetkikler başta gaita incelemeleri ile mikrobiyolojik testler , bağırsak emilim ve fonksiyonel testleri ile çölyak ve besin alerjilerinin değerlendirmesini içerir (15). Gaita pH, redükten madde ve steatokrit emilim bozuklukları hakkında bilgi verir. Gaita pH<5 ve redükten madde pozitifliğı karbonhidrat emilim bozukluğunu gösterir. Steatokrit pozitifliğı yağ emilim bozukluğunu gösterir. Redükten madde saptandıktan sonra kromatografik yöntemlerle atılan şekerin tipi belirlenir.

Gaitada alfa-1-antitripsin varlığı protein kaybını gösterirken, fekal elastaz pankreatik ekzokrin fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılır. Demir emilim testleri de emilim bozukluğunu gösterir.

Gözle görülen mukus ve kan inflamasyon bulgusu olabilir. Enfeksiyöz nedenler açısından gaita kültürü, yayma, gaitada parazit ve gizli kan bakılması gerekebilir. Fekal kalprotektin de inflamasyon için güvenilir bir testtir (13).

İlk aşamada tam kan sayımı, sedimentasyon, kan elektrolitleri, üre ve kreatinin bakılması önerilir. Gaita elektrolitlerinin ve ozmolalitenin çalışılması sekretuar ishal ayrımı için önemlidir. Bu testlerden sonra 72 saatlik gaitada yağ atılımı, çölyak serolojisi (antiigliadin IgG ve IgA, doku transglutaminaz IgG ve IgA ile anti endomisyum antikoru) ve hidrojen nefes testleri yapılarak ,yağ malabsorbsiyonu, çölyak hastalığı ve spesifik karbonhidrat malabsorbsiyonları açısından hasta değerlendirilir.

Kronik ishalle birlikte akciğer enfeksiyonu veya sık enfeksiyon varsa kistik fibrozis açısından ter testi yapılması ve immunolojik açıdan değerlendirme önemlidir (15, 116).

Hastanın hikayesi, atopi açısından aile hikayesi ve fizik muayene bulguları destekliyorsa öncelikli olarak inek sütü alerjisi olmak üzere diğer besin alerjileri açısından total IgE, spesifik IgE, cilt ve yama testlerinin yapılması ya da şüphe edilen besinin diyetten çıkarılması ile semptomların düzelmesi tanısal olarak kullanılabilir (14).

İkinci aşama testler endoskopik değerlendirme (üst endoskopi, kolonoskopi) ve biyopsiyi içerir. Endoskopik görünüm dışında, biyopsinin histolojik değerlendirilmesi, PAS boyoma, morfometrik çalışma ile epitelin detaylı değerlendirilmesi gereklidir. Endoskopik biyopsinin yaralı olduğu durumlar çölyak hastalığı, İBH, alerjik enteropatiler, intestinal lenfanjektazi, abetalipoproteinemi, otoimmun enteropati, mikrovillus inklüzyon hastalığı ve tufting enteropatidir (15, 116) Biyopside giardia, amip, CMV gibi patojenler de saptanabilir.

Ayrıca direkt batın garfisi, batın ultrasonografisi, baryumlu özofagus-mide-duodenum ve ince bağırsak pasaj ile kolon grafileri ve gerekirse

bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri ikinci aşama tetkiklere eklenebilir (15).

Üçüncü aşama testler, bağırsak immunohistokimyasal çalışmaları, otoimmün enteropatiye yönelik antienterosit ve goblet hücre antikorları, safra asit emilim testi, fırçamsı kenar enzim aktivitelerinin ölçümü, motilite ve elektrofizyolojik çalışmaları içerir. Özellikle sekretuar ishalde (VIP, gastrin, sekretin...vb) hormon çalışmaları yapılmalıdır (15).

V.B. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın remisyon ve alevlenmeleriyle seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmaktadır.

İBH'nin %20-30'u çocuk ve adölesan yaşlarda başlar; 15 ve 25 yaşlar arasında pik yapar. Hastalığın %5'inden daha azı ise 5 yaş altında ortaya çıkar. Cinsiyet dağılımında CH'da erkeklerde görülme sıklığı fazlayken ÜK'te cinsiyet dağılımında belirgin fark bildirilmemektedir.

İnsidans farklı bölgelere ve etnik gruplara göre değişmektedir. Kuzey Amerika, İngiltere ve İskandinav ülkelerinde Avrupa'nın güneyi, Asya ve Afrika ülkelerine göre daha sık görülmektedir. Çocuklarda CH'nin yıllık insidansı 0,2-8,5/100.000, ÜK'in ise 0,5-4,3/100.000 olarak bildirilmektedir.

İBH'da en önemli risk faktörü birinci derece yakınarda hastalığın bulunmasıdır. En yüksek risk (>%30) anne ve babanın her ikisinin de etkilendiği durumda görülmektedir. Aile öyküsünün pozitif olduğu durumda CH'da çocuklarda risk 2-30, ÜK'de ise 2-15 kez artmaktadır. Çocuklarda genetik yatkınlık erken başlangıçlı İBH'da daha belirgindir. ÜK'te ise mutasyonların daha çok hastalığın şiddeti ve tutulum ile ilişkili olduğu, yaygın tutulumu olan hastalarda mutasyonların daha sık olduğu bildirilmektedir.

İBH'da hastalık semptomlarının başlangıcından tanıya kadar geçen süre hastalığın farkındalığı ve semptomlarla ilişkili olarak değişmektedir. ÜK'li hastalarda kanlı ishal, tenezm gibi spesifik bulguların ön planda iken, CH'da boy kısalığı ve puberte gecikmesi gibi nonspesifik bulgular ön planda

olabileceği için tanıya kadar geçen süre daha uzun olmaktadır. ÜK'de kanlı ishal, karın ağrısı ve tenezm klasik bulgulardır.

ÜK'de tanı sırasında gelişme geriliği CH'na göre daha az belirgindir. İBH'da hastaların yaklaşık %25-35'inde artropati, pyoderma gangrenosum, eritema nodosum, üveit, episklerit, transaminaz yüksekliliği, primer siklojen kolanjit (PSK), tromboembolik hastalıklar ve osteopeni, nefrolitiazis gibi GİS dışı bulgular bulunmaktadır. İBH'nın diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği bildirilmektedir. Artmış intestinal epitelyal geçirgenlik ve kronik intestinal inflamasyonla karakterize olan İBH ve ÇH'da da etiyopatogeneizde immün, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi rol oynamaktadır. Çölyak hastalarının ailelerinde yaklaşık 10 kat daha sık İBH bildirilmektedir. Bunun yanında her iki hastalığın birlikteliği olmadan İBH'da hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak doku transglutaminaz antikor (TGA) pozitifliği saptanabilir. Bu durumda anti endomisyal antikor (EMA) bakılması gerekir.

İBH'nın hastalığının aktivitesini destekleyen laboratuvar bulguları anemi, lökositoz, trombositoz, sedimantasyon, CRP yüksekliliğidir. Bununla birlikte hastalarda bu değerler normal sınırlarda olabilir. Anemi ve trombositoz birlikteliğinin pozitif prediktif değeri %90, negatif prediktif değeri %81 olarak bildirilmiştir. İBH'da anemi sık rastlanan sistemik bir komplikasyondur. En sık demir eksikliği anemisi (DEA) olmak üzere, vitamin-B12 ve folik asit eksikliğine bağlı anemi İBH'da önemli sorunlardandır. Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi sıklıkla CH'da kronik ileal inflamasyon ya da ileum rezeksiyonu sonrası görülür; ÜK'te ise eksiklik normal popülasyondan daha fazla değildir. Folik asit eksikliği alım azlığı, yetersiz emilime bağlı olarak ve sülfasalazin tedavisi alan hastalarda görülür. Anemi nedeni olmanın yanında düşük folat düzeyleri homosisteinemiye yol açarak hiperkoagulopatiye de katkıda bulunabilir.

Serolojik belirteçlerden pANCA ve Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody (pASCA) pozitifliği sırasıyla ÜK ve CH hastalığı tanı olasılığını arttırmırlar. pANCA pozitifliği ÜK'te, pASCA ise ağırlıklı olarak CH'da görülür. Bununla birlikte pANCA CH'da özellikle de kolon tutulumunun ön planda olduğu hastalarda %25 oranında saptanabilir. Her iki belirteç İK (indiferansiye

kolit) olarak izlenen olguların ÜK ya da CH olarak ayrımında da kullanılmaktadır ancak tanıda duyarlılıklarının sırasıyla %57 ve %55 olması klinikte kullanımlarını kısıtlamaktadır. Tanıda ANCA ve ASCA kombine kullanımları duyarlılığı %81'lere çıkarmaktadır. İBH ile diğer inflamatuvar GİS patolojilerinin ayırıcı tanısı ve ÜK ile CH'nin ayrımında, hastalığın yaygınlığının saptanması için terminal ileumu da içeren kolonoskopik inceleme ve biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelemesi şarttır. Endoskopi, radyolojik bulgular ve histopatolojik inceleme ile her iki hastalığın tanı kriterlerinin karşılanmadığı durumlarda hastalık İK tanısı alır. İK'in insidansı %10-29 olup sıklıkla pankolit tablosunda ve ilerleyici seyirlidir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak ÜK'te yaygın tutulum daha sıktır. İzole rektal tutulum ya da ülseratif proktit %5-10, sol kolon tutulumu %20-27, pankolit ise %41-90 oranında, ayrıca pankolit saptanan olgularda da %10 oranında backwash ileit bildirilmektedir. İleal entübasyon ve biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi hastalığın yayılımı yanında Behçet hastalığı, lenfoma, tüberküloz ve vaskülit gibi intestinal tutulumla giden hastalıkların ayrımında gereklidir.

Günümüzde üst GİS endoskopisinin çocuklarda ÜK ile CH'nin ayrımında önemli olduğu bildirilmekte ve İBH düşünülen hastaların başlangıç değerlendirmesinde önerilmektedir. Histopatolojik inceleme İBH'nin ayırıcı tanısı ve CH ile ÜK'in ayrımında şarttır. Bununla birlikte her zaman tek başına yeterli olmamakta; klinik, endoskopik bulgular ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin birlikte yorumlanması gerekmektedir.

İBH tedavisinde ilk basamak remisyon indüksiyonu ve uzun dönemde devamlılığın sağlanmasıdır. Medikal tedavide amaç inflamasyonu en az yan etki ile baskılayarak klinik ve histolojik remisyon sağlamaktır. Tedavi hastalığın aktivitesi ve dağılımı dikkate alınarak belirlenir. Aktivite pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksine göre düzenlenir. Hafif ve orta şiddetteki hastalığın tedavisinde ilk tercih aminosalisilikasit (ASA) preparatlarıdır. KS ise orta ve ağır olgularda tercih edilmektedir. Aktif hastalık sırasında birlikte infeksiyon varlığı araştırılmalı, özellikle Clostridium difficile dışlanmalı fakat ağır hastalıkta intravenöz KS tedavisi geciktirilmemelidir. Akut şiddetli kolitte

antibiyotik önerilmez eğer infeksiyon şüphesi varsa ya da toksik megakolon gelişirse antibiyotik başlanmalıdır. Fulminan kolitte ya da steroid dirençli olgularda Siklosporin (CSA) ve takrolimus gibi immunosupressifler ve infliximab gerekebilir. CSA ciddi yan etkileri nedeniyle genellikle kolektomi ihtiyacını geciktirip hastanın elektif kolektomiye hazırlanma sürecini kolaylaştırmak amaçlı önerilmektedir. Hafif şiddette ve distal kolon tutulumu olan olgularda remisyon devamının sağlanmasında ASA preparatları kullanılırken KS'lerin idame tedavide yeri yoktur. Azatioprin (AZT) ve 6-merkaptopürin steroid bağımlı, altı aydan daha kısa sürede relaps gelişen ve ASA tedavisine rağmen yılda iki ya da daha fazla relaps gelişen olguların idame tedavisinde önerilmektedir. Cerrahi tedavide proktokolektomi ile birlikte ileo-anal poş anostomozu günümüzde tercih edilen yöntemdir. Fuminan kolit, masif hemoraji, perforasyon, toksik megakolon, medikal tedaviye yanıtızsızlık, steroid bağımlılığı ve displazi hastalıkta cerrahi tedavi endikasyonlarını oluşturur (118).

VI. Kalprotektin

Kalprotektin S-100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait, hafif (MRP8) (macrophage inhibitory factor related protein -MRP) ve ağır (MRP14) zincirlerden oluşan 36 kD ağırlığında bir heterodimerdir. İlk olarak nötrofillerin granüllerinde bulunan antimikrobiyal bir protein olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları antibakteriyel defans mekanizmaları, allogreft rejeksiyonu gibi Th1 aracılı otoimmün reaksiyonlardaki rolü ve enflamasyon belirteci olarak önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Kalprotektin için literatürde farklı sinonimler (S100A8/S100A9 kompleksi, 27E10 antijeni, makrofaj inhibe edici faktör ilişkili protein, MRP8/14, L1L ve L1H proteinleri, calgranulin A/B) kullanılmaktadır (119). Kalprotektin en fazla nötrofillerde ve mononükleer fagositer hücrelerin bazı altgruplarında bulunmaktadır. Nötrofillerde toplam sitozol proteinlerinin yaklaşık yarısını kalprotektin oluşturur (120). Monoklonal 27E10 antikorunu ile myeloid seride, epidermal ve endotel hücrelerde kısıtlı bir dağılımı olduğu gösterilmiştir (121).

Kalprotektin uyarılmış nötrofiller ve monositlerden salınır ve hücre bütünlüğünün bozulması veya hücre oluşumu sırasında açığa çıkar. Kalprotektin çözülmüş halde plazmada (sağlıklı kişilerde <2mg/l), idrarda, çeşitli vücut sıvılarında, bağırsak sıvısında ve gaytada bulunur (119). Kalprotektinin hücre adhezyonunda önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. MRP-14 altünitesi endotelde bulunan heparan sülfat proteoglikanlarıyla ilişkiye girerek lökositlerin ekstravazasyonu ve endotele adhezyonunda rol oynar (122). Monositlerin aktive endotelle karşılaşması sonucu kalprotektin salınımı olur, bu da enflamasyon sırasında çeşitli vücut sıvılarındaki yüksek kalprotektin düzeylerini açıklamaktadır (123).

Kalprotektinin antimikrobiyal ve apoptozisi başlatıcı özellikleri vardır. Çinko bağlayarak matriks metalloproteinazları ile embryo gelişiminde, yara iyileşmesinde, anjiogenezde, enflamasyon ve kanserde rol oynayan çinko bağımlı enzimleri inhibe eder. Bu yönüyle vücuttaki birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde görev alır (119). Kalprotektin aynı zamanda çinko ile yarışarak mikrobiyal çoğalmayı durdurur. Nötrofil ve diğer kalprotektin taşıyan hücrelerin sitoplazmalarına mikrobiyal ajanların girmesini engeller (124).

VI.A. Klinikte Kalprotektinin Bir Enflamasyon Belirteci Olarak Kullanımı

Serum ve çeşitli vücut sıvılarındaki kalprotektin düzeyleri klinikte enflamasyon belirteci olarak kullanılabilir. Devam eden enflamasyon ve nötrofil döngüsü varlığında plazma, sinoviyal sıvı, idrar ve gaytada artmış kalprotektin düzeyleri saptanır (125, 126, 127). Sağlıklı bireylerde bakteriyel enfeksiyonlar sırasında plazma kalprotektin düzeyleri, ateş başlangıcından sonraki ilk sekiz saat içinde yükselerek, sepsisemi, menenjit ve pnömoni gibi ciddi enfeksiyon varlığında normalin 40-130 katına çıkar (128). Kalprotektin özellikle akut enflamasyonda ve Th1 lenfosit aracılı immun yanıtta artmaktadır (119) Kalprotektin heterodimerinin oluşumu, akut enflamasyonda erken hücre infiltrasyonunu oluşturan monositlerde görülmektedir. Kronik enflamasyonda heterodimer oluşumu gözlenmez. Kalprotektin akut enflamasyona özgü bir belirleyicidir (129). Bunun yanında kronik enflamatuvar hastalıkların akut alevlenmelerinde de düzeyleri

yükselmektedir. Romatoid artritte plazma kalprotektin düzeyleri hastalık aktivitesini gösteren güvenilir bir belirteçtir (130). Kalprotektin organ nakli sonrası gelişen komplikasyonların takibinde sensitivitesi yüksek bir belirteçtir. Böbrek ve kalp allograftı alıcılarında gelişen bakteriyel enfeksiyonlar ve akut rejeksiyon sırasında serum kalprotektin düzeyleri hızla artmaktadır (131). Fekal kalprotektin, gastrointestinal sistemde enflamasyon belirteci olarak kullanılan noninvazif bir testtir (132). Fekal kalprotektin düzeylerinde artış enflamatuvar bağırsak hastalığında, kolon poliplerinde, gastrik ve kolorektal kanserlerde görülmektedir (133). Fekal kalprotektin düzeyleri histopatolojik çalışmalar ve bağırsak enflamasyonunu göstermede altın standart olarak kabul edilen, 111-Indium isaretili lökositlerin fekal atılımı ile benzer sonuçlar vermektedir (134). Fekal kalprotektinin bağırsak enflamasyonunu göstermede duyarlılığı oldukça yüksektir fakat, herhangi bir nedene özgül değildir. Bağırsaklarda enflamasyona yol açan herhangi bir neden, kalprotektin düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (135). Enflamatuvar bağırsak hastalığı ve irritable bağırsak sendromu olan hastaların ayırıcı tanısında fekal kalprotektin ölçümleri güvenle kullanılabilir (136). Enflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesinin izleminde ve relapsların önceden tahmin edilmesinde kullanılır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında 50mg/dl üzerindeki değerlerle %80 duyarlılıkla, bir-iki ay içinde klinik relaps olacağı tahmin edilebilmektedir. (137). Süt çocuğu döneminde görülen uzamış, ciddi ishallerde immuno-enflamatuvar hastalıkların yapısal epitelyal hastalıklardan ayırıcı tanısında fekal kalprotektin ölçümünün duyarlılığı, özgünlüğü ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur (138). Fekal kalprotektin herhangi bir zamanda alınan tek bir gayta örneğinden ölçülebilir. Sadece 5 gr gaita ölçümler için yeterlidir. Kalsiyum bağlayıcı özelliği sayesinde proteolitik yıkıma ve ısıya karşı dirençlidir. Oda sıcaklığında 7 gün bozulmadan saklanabilir. Sağlıklı kontrollerde ortalama fekal kalprotektin düzeyleri 2mg/L 'dir (139). Normal kabul edilebilecek üst sınır ise 10mg/L olarak belirlenmiştir (140). Gaytada kalprotektin ölçümü ticari ELISA kitleri ile yapılır. Fekal kalprotektin atılımının 4-17 yaş arası çocuklarda erişkinlere benzer düzeylerde olduğu gösterilmiş ve bu yaş grubu için de aynı

sınır değerin kullanılabilceğı söylenmiştir (141). Şaşırtıcı bir şekilde 0-3 ay arası sağlıklı bebeklerde fekal kalprotektin düzeyleri erişkin ortalama değelerinin 4-5 katı yüksek bulunmuştur (142).

VII. Laktoferrinin Yapısı ve Fonksiyonları

Laktoferrin, 80 k-Da molekül ağırlığında transferin ailesinden, demir bağlayıcı ve nötrofillerin sekonder granüllerinin en temel bileşeni olan bir glikoproteindir (143, 144, 145). Büyüklüğü ve yapısı diğer demir bağlayıcı proteinlerle yakın benzerlik göstermekle birlikte en dikkat çekici özelliğı Fe⁺² iyonlarının bulunduğu ortamda kırmızı renk almasıdır. Laktoferrin her biri bir Fe bağlayıcı bölgeye sahip, ikiye katlanmış küresel yapılaradan oluşmuş tek bir polipeptit zincirinden oluşmuştur.(144).Nötrofillerin degranulasyonu ile salınır ve anne sütü, tükürük, göz yaşı, vajinal sekresyonlar, safra gibi vücut sıvılarında bulunur (144, 145).

Laktoferrin daha çok nötrofil kaynaklı olmakla birlikte plazmada düşük miktarlarda bulunmaktadır.Plazma laktoferrin düzeyi yüksek Fe alımında, inflamasyonda, infeksiyöz hastalıklarda, tümör gelişiminde ve hamilelikte artmaktadır

Laktoferrin inflamatuvar olaylarda aktive olan nötrofillerin sekonder granüllerinin başlıca bileşenidir. Monositler ve lenfositler laktoferrin üretmezler. Laktoferrin kansere karşı hücre yanıtı, mikrobisidal etki, immun sistem yanıtı gibi çeşitli biyolojik aktivitelerde rol alır. Bakterisid ve bakteristatik etkinliğı yanında virüsler, mantarlar gibi diğer mikroorganizmaların da proliferasyonunu etkiler . Konak hücreler laktoferrine maruz kaldığında sitokin gen aktivasyonu, sitotoksisite, T ve B hücre maturasyonu gibi birbirini izleyen sellüler fonksiyonları düzenler. Ayrıca TLR' ler aracılığı ile makrofaj stimülasyonunu etkileyerek doğal immunitede rol alır (144).

VII.A. Fekal laktoferrin

Fekal laktoferrin, kalprotektine göre daha az çalışılmıştır. Fekal laktoferrin ELİSA, latex aglütinasyon testi ve hızlı immunokromatografik

yöntemlerle dışkıda çalışılabilir. Kalprotektin gibi fekal laktoferrin de intestinal inflamasyonu göstermede nonspesifik bir belirteçtir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının yanında, infeksiyöz diyarede, kolon kanserinde ve akut radyasyona bağlı proktitte artmış konsantrasyonlarda bulunur (144).

Fekal laktoferrin, akut ve kendini sınırlayabilen özellikle viral nedenli ishal ile bakteriyel kaynaklı ishalin ayrımında önemli olduğu gibi son zamanlarda kronik bağırsak hastalığı olanlarda da intestinal inflamasyonu göstermede sensitif ve spesifik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (145).

Non-invaziv bir belirteç olan laktoferrin enterit, enterokolit gibi gastrointestinal semptomları olan olgularda kolondaki inflamasyonu göstermektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve irritable bağırsak sendromu olan hastaların ayırıcı tanısında fekal kalprotektin ölçümleri güvenle kullanılabilir (144).

Laktoferrinin mukozal korunmadaki en önemli fonksiyonu antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasıdır. Laktoferrin ayrıca lizozim ve sekretuar IgA etkisini artırır. İn vitro çalışmalar laktoferrinin *V.cholerae*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli* ve *Candida albicans* üzerinde bakterisidal etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. Fekal laktoferrin ayrıca crohn hastalığı ve Ülseratif kolitte inflamasyonu göstermede kullanılmaktadır.(144)

GEREÇ ve YÖNTEM

I - Çalışma Grubu:

Çalışmaya Mayıs 2011 – Aralık 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji ve Çocuk Acil polikliniklerine ishal yakınması ile başvuran ve bu tanıyla kliniğe yatırılan 0 – 18 yaş arasındaki 140 hasta alındı.

- Altta yatan kronik hastalığı olanlar
- Akut solunum yolu enfeksiyonu geçirenler
- Non-steroid antiinflamatuar ilaç kullananlar
- Gastrik asit inhibitörü ajanlar kullananlar
- Gastrointestinal sistem motilitesini etkileyen ilaç kullananlar

çalışmaya dahil edilmedi.

II. Verilerin Toplanması:

Hastaların çalışmaya alınma sırasındaki yaş, cinsiyet, boy ve kilo bilgileri kaydedildi.

İshal süresi, günlük defakasyon sayısı, gaita miktarı, gaita rengi-kıvamı, eşlik eden diğer semptomlar (karın ağrısı, kusma, ateş, tenezm) ayrıntılı olarak sorgulandı.

Tüm hastaların tam kan sayımları, lökosit, serum laktat dehidrogenaz (LDH), sedimentasyon ve C- reaktif protein (CRP) değerleri için kan örnekleri çalışıldı.

Gaita örneklerinin mikroskopik incelemesi yapıldı. Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin değerleri kaydedildi.

Aku faz reaktanı olan CRP fakültemiz Mikrobiyoloji laboratuvarında serum örneğinde BN II device (Dade Behring Marburg GMBH, Marburg, Almanya) cihazı kullanılarak değerlendirildi ve 0,5 mg/dl altındaki değerler normal CRP değeri olarak kabul edildi.

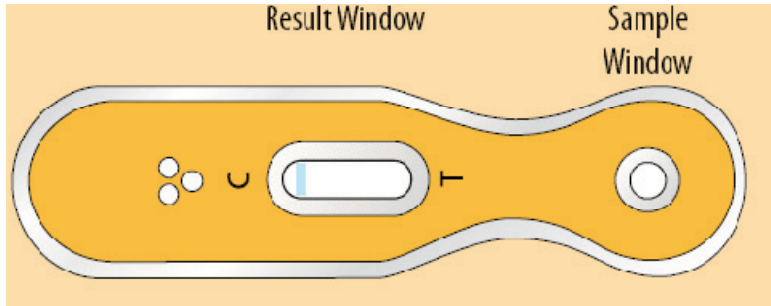
Serum LDH düzeyi ENZ (enzim) yöntemi ile, sedimentasyon hızı Westergen metod yöntemi ile, tam kan sayımı Cell-Dyn 3700 cihazında (Abbot Diagnostics Division, ABD) empedans yöntemi ile Merkez Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

LDH düzeyi için 125-243 IU/L, lökosit sayısı için 4600- 10.200mm³/L sedimentasyon hızı için 2-20 mm/sa normal aralıklar olarak kabul edildi.

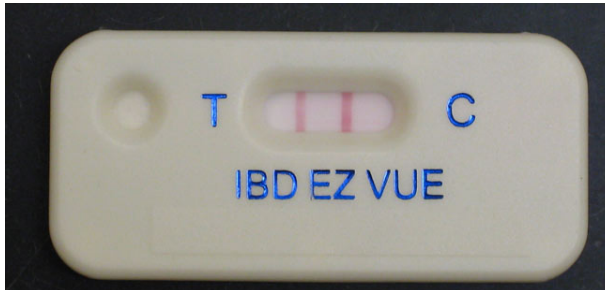
Gaita mikroskopisinde 5 ve üzerinde lökosit saptanması lökosit pozitifliği olarak değerlendirildi. Bu olgular bakteriyel ishal olarak; diğerleri ise viral veya non – enfeksiyöz ishal olarak kabul edildi.

III. Fekal Kalprotektin ve Fekal Laktoferrin Çalışılması

Fekal Calprotectin (FC) ve Fekal Lactoferrin (FL) düzeyleri immunokromatografik bir yöntem olan rapid (hızlı) test ile çalışıldı. Her iki test için iki farklı kit temin edildi. (Şekil- 1, Şekil- 2)



Şekil-1: Fekal kalprotektin rapid test



Şekil- 2: Fekal laktoferrin rapid test

Kitlerdeki test cihazı hareketsiz antilaktoferrin ve antikalprotektin antikorları içeren membran bir şeritten oluşmaktadır. Örnek çözeltiler bu membran üzerine damlatıldığında, içerdikleri laktoferrin ve kalprotektin antijenleri ile antikorlar birleşerek antijen – antikor kompleksi oluşturmaktadır ve bu bölgelerde testteki çizgilerle belirlenmektedir. Testin negatif olması örnekte laktoferrin ve kalprotektin tespit edilemediğini göstermektedir.

FC ve FL değerlendirilirken, gaita örneği her iki test için temin edilen setin içindeki bir stik yardımı ile alınıp, içerisinde 2,5 ml özel solüsyon içeren kabın içine aktarılıp 10 sn kadar karıştırıldı. Daha sonra bu karışımdan test cihazına 3'er damla damlatılarak 10-15 dakika beklendi. (Şekil- 3)

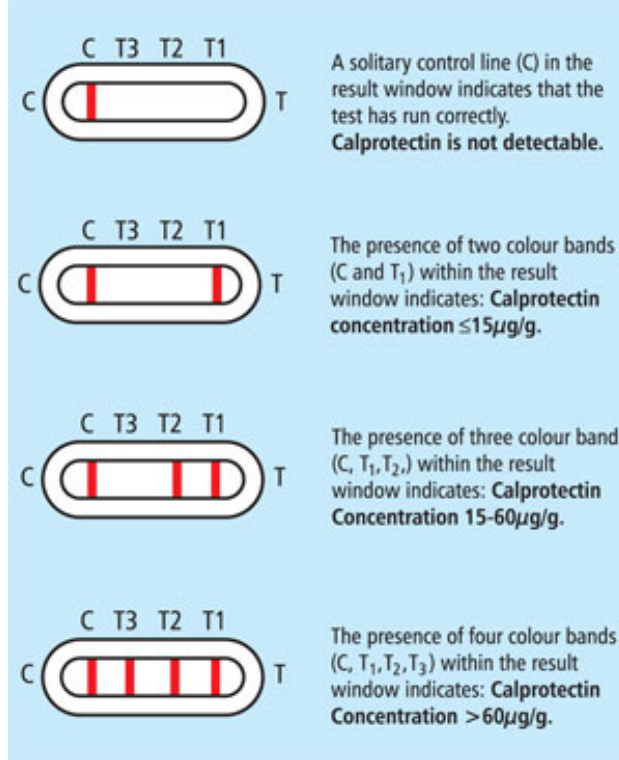


Şekil- 3: Fekal kalprotektin rapid testin çalışılması

FL için pozitif sonuç, kontrol C çizgisi haricinde ikinci bir çizginin belirginleşmesi olarak kabul edildi.

FC için ise yine kontrol C çizgisinden sonra belirginleşen çizgiler pozitif olarak değerlendirildi. FL' den farklı olarak FC testinde C noktasındaki çizgiden sonra oluşan her bir üç çizgi (T1-T2-T3) için kalprotektinin sayısal değeri mevcuttu ve semikantitatif test olarak değerlendirildi.

C+T1 (C+tek çizgi) \leq 15 mcg/g, C+T1+T2 (C+ iki çizgi) 15-60 mcg/g, C+T1+T2+T3 (C+ üç çizgi) $>$ 60 mcg/g olarak değerlendirildi. (şekil- 4)



Şekil- 4: Fekal kalprotektin rapid testin değerlendirilmesi

FC için PreventID®CalDetect, FL için Lateral Flow Lactoferrin Rapid Test (Ease Medtrend Biotech, LTD) kitleri kullanıldı.

IV. İstatistik

İstatistiksel analizler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı

Çalışmada sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistik olarak medyan(minimum-maksimum) değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler gruplar arasında ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmanın analizleri SPSS 13,0 (Chicago, IL.) programında yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız Helsinki bildiris prensiplerine göre ve fakültemiz Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun 23 Haziran 2009 Tarih ve 2009- 12/82 no'lu

onayı ile yürütüldü. Hasta aileleri çalışma ile ilgili olarak detaylı bir şekilde bilgilendirilerek ve onamları alınarak bu çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından UAP (T) – 2010/38 nolu proje ile desteklendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 140 hastanın yaş ortalaması 38 ay (2-212 ay) olarak saptandı. Hastaların 52'si (%37,1) kız, 88'i (%62,9) erkekti.

Hastaların başvuru anındaki ishal süreleri ortalama 3 gündü.

Gaita kıvamı ve rengine bakıldığında hastaların 50'si (%35,7) sarı-sulu, 32'si (%22,9) sarı-yarı katı, 18'i (%12,9) sarı-mukuslu, 14'ü (%10) kahverengi-yarı katı, 9'u (%6,4) kahverengi-sulu, 7'si (%5) yeşil-sulu, 6'sı (%4,3) kahverengi-mukuslu, 4'ü (%2,9) kanlı defakasyon öyküsüne sahipti.

Gaita sayısı günde ortalama 5 (max- min: 4-20) olarak bulundu.

Hastaların 6'sında (%4,3) makroskopik olarak kanlı gaita mevcuttu. Kalan 134 hastada (%95,7) kan içeriği yoktu.(Tablo- 8)

Tablo- 8: Gaita Özellikleri

İshal süresi	Ortalama 3 gün
Günlük gaita sayısı (--/gün)	Ortalama 5 (4-20)
Gaitada kan içeriği	6 hasta (%4,3)

Hastalardaki diğer semptomlara bakıldığında en sık, 73 hastada (%52,1) kusma, sırasıyla 57'sinde (%40,7) karın ağrısı, 50'sinde (%35,7) ateş, 4'ünde (%2,9) tenezm eşlik etmekteydi. (Tablo- 9)

Tablo- 9: Hastalarda ishale eşlik eden semptomlar

Eşlik eden semptomlar	n-%
Kusma	73- (%52,1)
Karın ağrısı	57- (%40,7)
Ateş	50- (%35,7)
Tenezm	4- (%2,9)

Sedimentasyon hızı 118 hastada (%84,3) normal sınırlarda, 22 hastada (%15,7) yüksek saptandı.

LDH düzeyleri hastaların 79'unda (%56,4) normal, 61'inde (%43,6) yüksek düzeylerde saptandı.

CRP hastaların 75'inde (%53,6) negatif, 65'inde (%46,4) ise artmıştı.

Hastaların 75'inde (%53,6) lökosit değerleri normal sınırlardaydı, 65'inde (%46,4) ise lökositöz mevcuttu.(Tablo- 10)

Tablo- 10: Hastaların kan örneklerinin değerlendirilmesi

	Normal (n-%)	Yüksek(n-%)
WBC	75- (%53,6)	65- (%46,4)
CRP	75- (%53,6)	65- (%46,4)
Sedimentasyon	118- (%84,3)	22- (%15,7)
LDH	79- (%56,4)	61- (%43,6)

Gaita mikroskopisine göre değerlendirildiğinde hastaların 84'ünde (%60) özellik yokken, 56'sında (%40) lökosit pozitifliği mevcuttu.

Gaita mikroskopisinde lökosit pozitifliği olan (n: 56- %40), genel durumu kötü olan, dehidrate olan olan olgular bakteriyel ishali olanlar olarak kabul edildi ve Grup 1 olarak adlandırıldı. Gaita mikroskopisinde özellik olmayan(n: 84- %60) ve genel durumu kötü olmayan, dehidratasyon bulgusu göstermeyen olgular viral ya da noninfeksiyöz ishali olanlar olarak kabul edildi ve Grup 2 olarak adlandırıldı.

Grup 1 içindeki hastalarda, eşlik eden semptomlardan ateş birlikteliğine bakıldığında ateşi olan 50 hastanın sadece 21 tanesi (%42) bu gruptaydı ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.(p=0,85)

Sistemik inflamatuvar belirteçler ile değerlendirildiğinde CRP yüksekliği olan 54 hastanın 31 tanesi Grup 1 içindeydi ve enfeksiyöz ishal açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001)

Grup 1 içindeki 20 hastanın bakılan ESR değerleri yüksek saptandı ve inflamasyonu göstermesi açısından anlamlı kabul edildi (p<0,001).

LDH yüksekliği ve lökositözü olanlar ile gaitada lökosit pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmadı.(Tablo- 11)

Tablo- 11: Grup 1 ve Grup 2’ deki hastaların laboratuvar sonuçları ve eşlik eden semptomlar açısından değerlendirilmesi

	CRP yüksek olanlar (n: 54)-%	LDH yüksek olanlar (n: 61)- %	ESR yüksek olanlar (n: 22)- %	WBC yüksek olanlar (n: 65)- %	Ateşi olanlar (n: 50)- %
Grup 1 (n: 56)	31- (% 57,4)	26- (% 42,6)	20- (% 90,9)	30- (% 46,2)	21- (%42)
Grup 2 (n: 84)	23- (% 42,6)	35- (% 57,4)	2- (% 9,1)	35- (% 53,8)	39- 8% 58)
P değeri	<0,001	0,57	<0,001	0,16	0,85

Fekal kalprotektin hastaların 43’ünde (%30,7) pozitif (Grup A1), 97’sinde (%69,3) negatif (Grup A2) saptandı. Ayrıca pozitif sonuçlara sayısal değer olarak bakıldığında 18 hastanın FC değeri 15- 60 mcg/gr aralığında, 25 hastaninki ise >60 mcg/gr aralığındaydı. FC düzey aralığı <15 mcg/gr olanlar ise FC negatif olarak kabul edildi.

Fekal laktoferrin ise 42 hastada (%30) pozitif (Grup B1), 98 hastada (%70) negatif (Grup B2) olarak saptandı. Çalışılan testte sayısal değer aralığı olmadığı için düzeyleri belirlenemedi.

Grup 1 içindeki 56 hastanın 43’ünde (%76,8) FC pozitif, 13 ‘ünde (%23,2) negatif olarak değerlendirildi. FL açısından bakıldığında ise 42’sinde (%75) pozitif, 14’ünde (%25) negatif saptandı. Grup 1’ de hem FC hem de FL pozitifliği arasındaki bu ilişki istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi (p<0,001). (Tablo- 12)

Grup 2’ deki 84 hastanın tamamının FC ve FL değerleri negatif olarak saptandı. (p<0,001)

Tablo- 12: Grup 1 ve Grup 2 deki hastaların FC ve FL değerleri açısından değerlendirilmesi

	Grup 1 (n:56)-%	Grup 2 (84)-%	P değeri
Grup A1	43- (% 76,8)	0	<0.001
Grup A2	13- (% 23,2)	84- (% 100)	<0,001
Grup B1	42- (% 76,8)	0	<0.001
Grup B2	14- (% 23,2)	84- (% 100)	<0.001

Grup1 ve Grup 2' deki hastaların FC ve FL sonuçları değerlendirildiğinde, bu çalışmada FC' nin sensitivitesi %97, spesifitesi %100 olarak saptandı. Pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %77 olarak değerlendirildi.

FL için ise sensitivite %86, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %75 olarak hesaplandı.

Lökositozu olan 65 hastanın 26'sı (%40) Grup A1 içindeydi ve bu pozitiflik istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,042). Yine Grup B1 içinde de bu 26 hastada lökositöz saptandı (p=0,027)

Grup A1 içinde aynı zamanda ESR yüksek olan 22 hastanın 20'si (%90,9) mevcuttu. Aynı 22 hastanın 19 tanesi (%86,4) de FL düzeyleri açısından Grup B1 içinde yer aldı. ESR artışı hem Grup A1 hem de Grup B1 açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p<0,001)

Grup A1' de CRP artışı saptanan 54 hastanın 29' u (%53,7); Grup B1' de ise 28'i (%51,9) yer almaktaydı. CRP' deki bu artış Grup A1 ve Grup B1 için anlamlı kabul edildi. (p<0,001).

Grup A1 içinde LDH yüksekliği olan 61 hastanın 22'si (%36,1) , Grup B1' de ise 21'i (%34,4) mevcuttu. LDH yüksekliği Grup A1 ve Grup B1 açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p=0,41) (Tablo- 13, Tablo- 14)

Tablo- 13: Grup A1 ve Grup A2’ deki hastaların laboratuvar sonuçları ve eşlik eden ateş açısından değerlendirilmesi

	CRP yüksek olanlar n: 54- (%)	LDH yüksek olanlar n: 61- (%)	ESR yüksek olanlar n: 22- (%)	WBC yüksek olanlar n: 65- (%)	Ateşi olanlar n: 50- (%)
Grup A1	29- (% 53,7)	22- (% 36,1)	20- (% 90,9)	26- (%40)	17- (% 34)
Grup A2	25- (% 46,3)	39- (% 63,9)	2- (% 9,1)	39- (%60)	33- (% 66)
P değeri	<0,001	0,41	<0,001	0,042	0,66

Tablo-14: Grup B1 ve Grup B2’ deki hastaların hastaların laboratuvar sonuçları ve eşlik eden ateş açısından değerlendirilmesi

	CRP yüksek olanlar (n: 54)-%	LDH yüksek olanlar (n: 61)- %	ESR yüksek olanlar (n: 22)- %	WBC yüksek olanlar (n: 65)- %	Ateşi olanlar (n: 50)- %
Grup B1	28 (% 51,9)	21- (% 34,4)	19- (% 86,4)	26- (%40)	25- (% 27,8)
Grup B2	26 (%48,1)	40- (% 65,6)	3- (%13,6)	39- (%60)	65- (% 72,2)
P değeri	<0,001	0,41	<0,001	0,027	0,56

İBH açısından önemli bir semptom olan tenezzüm varlığı Grup A1 ve Grup B1 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Eşlik eden semptomlarla ilgili olarak, CRP yüksekliği olan 54 hastanın 26’ sında (% 48,1) ateş mevcuttu ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,024)

LDH yüksekliği olan 61 hastanın da 29'unda (% 47,5) ateş eşlik etmekteydi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,017) Ateşli olan hastalarda WBC yüksekliği, ESR artışı açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo- 15)

Tablo-15: Ateş eşlik eden hastaların laboratuvar sonuçları ile değerlendirilmesi

	CRP yüksek olanlar n: 54- (%)	LDH yüksek olanlar n: 61- (%)	ESR yüksek olanlar n: 22- (%)	WBC yüksek olanlar n: 65- (%)
Ateşli olanlar	26- (% 48,1)	29- (%47,5)	8- (% 36,4)	28- (%43,1)
Ateşli olmayanlar	28- (% 51,9)	32- (% 52,5)	14- (%63,6)	37- (%56,9)
P değeri	0,024	0,017	0,1	0,13

TARTIŞMA

Çocukluk çağında görülen akut enfeksiyöz ishaller tüm dünyada halen güncelliğini koruyan önemli sağlık problemlerinden biridir 20. İshalli hastalıklar dünyanın her yanında yaygın olmakla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle 5 yaşından küçük çocuklar için önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş ve altındaki çocuklarda her yıl 1 milyondan fazla ishal vakası olduğu tahmin edilmekte ve yaklaşık 2-2,5 milyar çocuk ishal nedeni ile ölmektedir (146).

Çocukluk yaşlarında ortaya çıkan akut ishal ile seyreden hastalıkların önemli bir sebebi gastrointestinal enfeksiyonlardır (5). Bakteriyel, viral ve paraziter ajanlar tüm dünyada halen sık görülen gastroenterit etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

İshale yol açan enfeksiyöz etkenlerin sıklığı yaş grupları, coğrafi bölgeler, sosyoekonomik faktörler ve mevsimlere göre değişmektedir. Dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde en sık görülen etkenlerin virüsler (%50-70) olduğu bildirilmektedir (38). Bakteriler ise akut gastroenterit vakalarının %10-20' sinden sorumludur (7)

Tüm bu akut gastroenteritler yanında diyare, kanlı dışkılama, karın ağrısı veya kilo kaybı ile giden ve ayırıcı tanısı için çeşitli yöntemler kullanılan kronik seyreden hastalıklar da söz konusudur. Enfeksiyöz ishaller dışlandığında olayın inflamatuvar bağırsak hastalığı olup olmadığını anlamak için kan testleri, radyolojik yöntemler, endoskopik işlemlere kadar uzanan testler gereklidir. Tüm bu yöntemler çok pahalı olmakla birlikte aynı zamanda invaziv yöntemlerdir ve tanı net olarak konuluncaya kadar tekrarları gerekebilir (147).

Çocuk hasta grubu için ağrısız ve invaziv olmayan bir takım yöntemlerin geliştirilmesi gündeme gelmiştir. Bunlardan fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin son zamanlarda yapılan çalışmalarla tanınmaya başlanmıştır.

Farklı yöntemlerle çalışılan bu testler gastrointestinal semptomu olan çocuklarda kolorektal inflamasyonu göstermede diagnostik test olarak kullanılabilmekte ve kolonoskopi gibi invaziv yöntemler için onay alınamayan çocuklarda yardımcı olabilmektedir (147).

Gastrointestinal semptomu olan çocuklarda fonksiyonel yada organik nedeni araştırmak için kullanılan testler genelde pahalı, zor, zaman alıcı, invaziv ve çoğu zaman anestezi gerektiren işlemlerdir (135, 147). Eozinofilik katyonik protein, elastaz, esteraz, myeloperoksidaz, lizozim, laktoferrin ve kalprotektin gibi lökosit türevi proteinler son zamanlarda invaziv olmayan yöntemler olarak önerilmeye başlanmıştır (135, 148, 149). Bunlardan α 1 antitripsin, esteraz, lizozim gibi belirteçler inflamasyonu göstermede kullanılmışlar ancak inflamasyonu ne derecede gösterdikleri belirtilememiştir (145).

Her yıl dünyada bir milyardan fazla ishal vakası bildirilmektedir. Patojene spesifik hızlı testlerin çalışılabilirliğinin kısıtlı olması, gaita kültürlerinin yaklaşık 48 saat içinde sonuçlanması nede ile hastaların çoğuna akut dönemde ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. İshaller çoğunlukla virüsler gibi antibiyotiklere yanıt vermeyen patolojenler tarafından oluşmaktadır. Yanlış uygulanan bu tedaviler ilaç ilişkili yan etkilere ve gereksiz ilaç direncine yol açmaktadır.

Bakteriyel gastroenteritlerin invaziv formları sıklıkla intestinal inflamasyona yol açmaktadır. Bunun yanında viral, parazitik ve toksin ilişkili ajanlarda bu durum görülmemektedir (145). İntestinal inflamasyonu gösteren hızlı testlerin geliştirilmesi antibiyotik kullanımından daha yararlı görünmektedir. Son zamanlarda üretilen hızlı fekal testler, gaitada lökosit, eritrosit, gizli kan gibi inflamatuvar süreçte yararlı olan bu testler kadar kullanılabilir. (1).

J. Gill ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında fekal lökosit, fekal laktoferrin ve gaitada gizli kan testlerinin bakteriyel gastroenteritleri saptamada etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fekal lökosit ve fekal laktoferrinin gizli kan ve gaitada eritrosite göre daha üstün olduğu

gösterilmiştir (150). Bizim çalışmamızda da Grup A1 ve Grup B1 olgularının gaita mikroskopisinde lökosit ve eritrosit pozitifliği mevcuttu.

Şiddetli bir intestinal enfeksiyon kolon mukozasında lamina propria ve epitelyum yüzeyinde nötrofil, makrofaj , mast hücreleri, lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler yoğun infiltrasyona yol açar. C.C Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fekal laktoferrinin karın ağrısı ve ishali olan olgularda inflamasyonu gösterdiği belirtilmiştir. Bakteriyel gastroenteriti olanlarda viral kaynaklı olanlara göre FL düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (144).

Choi ve arkadaşlarının 55 hasta ile yapılan bir çalışmada FL düzeyi Salmonella, Campylobacter ve Shigella kaynaklı enfeksiyonlarda Rotavirüs enfeksiyonlarına göre yüksek bulunmuştur (151).

Chen CC' nin çalışmasında CRP yüksekliği ve fekal lökosit pozitifliği bakteriyel enfeksiyonlarda saptanmış ve FL ile birlikte artışı mukozal inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir (144).

Bizim çalışmamızda da CRP yüksekliği olan, gaita mikroskopisinde lökosit pozitifliği olan olgular (Grup 1) bakteriyel gastroenterit olarak değerlendirilmiş ve FC ve FL düzeyleri anlamlı olarak pozitif saptanmıştır. Grup 1' deki hastaların hepsinde FC ve FL pozitif değerlerde saptanmıştır. Özellikle gaita mikroskopisi bol lökosit olarak değerlendirilen hastaların hepsinde (25 olgu) FC düzeyi > 60 mcg/gr olarak bulunmuştur.

Akut ve kronik aktif inflamasyon mukozal çizgideki nötrofil aktivasyonu ve nötrofil göçü ile gösterilmektedir. Genelde fekal lökosit değerlendirmesi inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan ishalleri değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ancak gaita mikroskopisinde taze gaita örneğine ihtiyaç duyulmasından, mikroskopide değerlendiren kişiye ve transport zamanına bağlı olmasından kaynaklanan eksiklikler olmaktadır (145). Bunun yanında FL direkt gaita örneklerinden ölçülebilmekte ve sistemik inflamasyonu değerlendirmede daha etkin olan ESR ve CRP değerlerine göre kolonik inflamasyonun için daha spesifik bir değerlendirme sağlamaktadır.

Walker ve arkadaşlarının inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olanlarda yaptıkları bir çalışmada hastalığın aktif döneminde FL düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (145).

Sistemik belirteçler olan ESR ve CRP değerlerinin hastalığın aktivasyonu ile ilişkili olduğu ancak intestinal inflamasyon için spesifik olmadıkları gösterilmiştir. Ayrıca invaziv olmaları ve hastada anksiyeteye neden olmaları de olumsuz yönleri olarak belirtilmiştir (145).

Kalsiyum bağlayıcı, nötrofil garnulositleri, makrofaj ve monositlerden salınan sitozolik bir protein olan kalprotektinin mukozal inflamasyonu göstermede etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. M6 2000 yılından itibaren FC hem erişkin hem de pediatrik yaş grubunda tetkik amaçlı ucuz ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (152)

FC gaita örneğinde 7 güne kadar oda sıcaklığında sabit kalabilmekte ve 5 gr ve altındaki örneklerle de çalışılabilmektedir. Bu özelliği ile örnek toplanması, laboratuvar olan transpotu kolaylaşmakta ve gaita mikroskopisi değerlendirilmesinde karşılaşılabilecek eksiklikler ortadan kalkmaktadır (152).

Roseth ve arkadaşları İndium III işaretli granülositlerin fekal ekskresyonu ile fekal kalprotektin arasındaki ilişkiyi çalışmaya aldıkları inflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgularda göstermişlerdir (134). Berstad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH'da artmış FC intestinal permeability ve sonucu olarak transepitelial nötrofil migrasyonunu göstermektedir (153)

Olafsdottir ve arkadaşlarının infantil kolik nedeni ile başvuran 76 bebekte yaptığı çalışmada, inflamasyon olmadığı için sağlıklı infantlara göre FC düzeyleri yüksek bulunmamıştır (142). Bizim çalışmamızda da Grup 2'deki olgularda FC düzeyleri negatif saptanmıştır.

Fagerberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gastrointestinal semptomlarla başvuran 36 çocuktan 22' si İBH ayırıcı tanısı için endoskopiye alınmış ve 20'sinde kolon inflamasyonu saptanmış ve bunların FC düzeyleri ≥ 50 mcg/gr olarak bulunmuştur. İnfamasyon saptanmayanlarda ise FC düzeyleri ≤ 5 mcg/gr olarak saptanmıştır. Bu

çalışmada FC' nin koln inflamasyonunu göstermede sensitivitesi %93, pozitif prediktif değeri %95, negatif prediktif değeri %93 olarak saptanmıştır .

Yine bu çalışmada en sık görülen başvuru semptomu sırasıyla ishal, karın ağrısı, kanlı defekasyon, kilo kaybı, ateş olarak gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ishale eşlik eden semptomlar içinde ilk sırada kusma (%52,1), daha sonra sırasıyla karın ağrısı (%40,7), ateş (%35,7), tenezm (%2,9) gelmekteydi. Toplam hastaların %2,9' unda kanlı ishal mevcuttu.

Limburg ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada kronik ishali olgularda kolorektal inflamasyonu olanlarda FC değeri artmış olarak saptanmış ve cut-off değeri 100 mcg/gr olark belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da FC değeri \geq 60 mcg/gr olanların sayısı 25 olarak bulunmuştur ve hepsinde gaita mikroskopisinde pozitiflik, ESR artışı, CRP yüksekliği, lökositoz saptanmıştır.Bu hastalardan birine anamnezde tanımlanan ishal süresi yaklaşık 360 gün olması ve devam etmesi nedeni ile endoskopi yapılmıştır ve olgu biyopsi sonucunda ÜK tanısı almıştır. Uygun tedavi başlandıktan sonra bakılan sistemik inflamatuvar belirteçleri normal düzeylerde ve FC ve FL düzeyleri negatif saptanmıştır (148).

Rheenen ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında çocuklarda FC' nin sensitivitesi %92, spesifitesi%76 olarak bulunmuştur ve cut off değeri 50 mcg/gr olarak belirtilmiştir (152).Bizim çalışmamızda da FC ve FL sonuçları değerlendirildiğinde, FC' nin sensitivitesi %97, spesifitesi %100 olarak saptandı. Pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %77 olarak değerlendirildi. FL için ise sensitivite %86, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %75 olarak saptandı.

Yaptığımız çalışmada değer aralığı verebilen FC testinde negatif değer <15 mcg/gr pozitif değerler ise 15-60 mcg/gr ve >60 mcg/gr olarak değerlendirildi. >60 mcg/gr olan 25 hastanın hepsinin gaita mikroskopi sonucu bol lökosit varlığı olarak değerlendirilmiştir

Fagerberg ve arkadaşlarının 117 sağlıklı çocukla yaptığı bir çalışmada FC düzeyi ikişer kez çalışılmış ve sadece bir çocukta Fc düzeyi> 50 mcg/gr saptanmış ve araştırıldığında olguda proktit yani rektumda inflamasyon olduğu saptanmıştır (141).

Canani ve arkadaşlarının 281 çocukta yaptığı çalışmada FC düzeyleri sağlıklı ve İBH tanısı olan ancak remisyonda olan çocuklarda düşük saptanırken (ortalama <28 mcg/gr); koliti olan, bakteriyel ishali olan ve klinik, endoskopik ve histolojik olarak İBH aktif döneminde olan çocuklarda anlamlı olarak yüksek (cut off değeri 102,9 mcg/gr) saptanmıştır. Çalışmada FC' nin hastalığa spesifik olmadığı gastrointestinal kanalda mukozal inflamasyona neden olan durumlarda arttığı ayrıca bu belirteci sadece teşhiste değil aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek bir test olduğu belirtilmiştir (135).

Flagstad ve arkadaşlarının Pediatrik Roma III kriterlerine göre tanı almış fonksiyonel bağırsak hastalığı olan çocuklarda yaptığı çalışmada bu hastalarda sağlıklı çocuklara göre FC düzeylerinde artış saptanmamıştır (154).

Ashorn ve arkadaşlarının İBH şüphesi nedeni ile endoskopiye giden 73 hastada yaptıkları çalışmada olguların 60'ında İBH saptanmış ve aktif inflamasyonu olan bu hastalarda mikrobiyal antijen (ASCA ve serum anti-12 IgA) yanıtlarındaki artış ile FC düzeylerindeki artışın paralellik göstermesi tanı açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir (155).

Tüm bu durumlar dışında NSAİD' lar ve proton pompa inhibitörü ilaçların kullanımının artmış FC düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. M1—31--32 Bu nedenle çalışmamızda bu ilaçları alanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca yenidoğan döneminde hayatın ilk günlerinde artmış intestinal permeabilite yüksek kalprotektin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (142).

Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalar bu testlerin tanısal alanlarının genişleyebileceğini göstermiştir. Fiziksel aktivitesi yetersiz olan, lifli gıda tüketimi bulunmayan, ileri yaş ve obez kişilerde artmış FC düzeylerinin kolon kanseri erken teşhisinde yardımcı olabileceğini belirtmiştir (156).

Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin çalışmalarının çoğunda ELİSA yöntemi ile çalışılmış ve cut off değerleri elde edilmiştir. Son zamanlarda yarı kantitatif testler olan hızlı (rapid) testler de kullanılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da kullandığımız bu testlerin güvenilirliği açısından diğer testlerle karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda özel

cihaza ve teknisyene ihtiyaç duyulmadan çalışılabilen bu testlerin sensitivite ve spesifite karşılaştırılmıştır.

Hızlı FC test için sensitivite ve negatif prediktif değer %100 saptanırken, hızlı FL test için ise sensitivite %78, negatif prediktif değer %95 olarak saptanmıştır. Hızlı FC test sonuçlarının FL' ne göre (ELİSA yöntemi ile) sensitivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (156, 157).

Sonuç olarak; ishal başta olmak üzere gastrointestinal sistem yakınması ile başvuran hastalarda sürecin inflamatuvar olup olmadığını netleştirmek, sonuca göre gerekli olan tedaviye erken başlamak, morbidite ve mortalitesi yüksek olan çocukluk çağı ishallerinin yönetimi açısından önemlidir. Tetkik sürecinde invaziv olmayan, anestezi gerektirmeyen, ucuz, çok zaman almayan, çevre koşullarından çok fazla etkilenmeyen, kişiden bağımsız çalışılabilen yöntemler olan FC ve FL düzeyleri gibi testlere ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir. Daha çok kronik bir hastalık olan İBH olanlarda yapılan çalışmalar fazla olsa da bizim çalışmamız gibi akut dönemi değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Çoğu viral kaynaklı olan gastroenteritlerin bakteriyellerden ayrımının yapılabilmesi için bakılan testlerden gaita mikroskopisi ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin artışı ile bakılan FC ve FL düzeyleri arasında bir ilişkinin olması , en az 48 saat gibi bir süre alan gaita kültür sonucu beklemeden tedaviye başlamada yol göstericidir. Ayrıca kronik ishali olanlarda, klinik ve sistemik belirteçler yanında FC ve FL pozitifliğinin olması ve İBH şüphesini akla getirmesi hastaların erken tanı almasında , tedaviye erken başlanmasında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Assis AM. Growth faltering in childhood related to diarrhoea: A longitudinal community based study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:1317-1323.
2. Victoria CG. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *Bull World Health Organ* 2000; 78:1246-1255.
3. Guerrant RL, Corneiro-Filho BA et al. Cholera, diarrhoea and oral rehydration therapy: Triumph and indictment. *Clin Infect Dis* 2003; 37:398-405.
4. Bryce J. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*, 2005;365:1147-1152.
5. Nataro JP. Diarrhoeagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland and New Haven, Connecticut. *Clin Infect Dis* 2006; 43:402-407.
6. Kosek M, Bern C and Guerrant LR. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bulletin of the World Health Organization* 2003; 81:197-204.
7. Koletzko S, Osterrieder S. Acute Infectious Diarrhoea in Children. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:539-548.
8. Akıncı N, Ercan TE, Yalman N et al. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1:98-101.
9. Guandalini S. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: A multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:54-60.
10. Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider BL. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 10th Edition Volume1, India: International Print-O-Pac Limited, 2008
11. Yurdakök K. Çocukluk çağı ishallerinde persistan ishalin önemi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1994:274-82.
12. Annotation Persistent Diarrhoea. Update WHO Programme for CDD 1989;4: 1.
13. Black RE. Persistent diarrhoea in children of developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:731-61.
14. Lima AM, Fang G, Schorling JB et al. Persistent diarrhoea in Northeast Brazil: etiologies and interactions with malnutrition. *ACTA Ped suppl* 1992;381:39-44.
15. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhoea. *Gastroenterology*. 1999;116:1464-86.
16. Branski D, Lerner A, Labenthal E. Chronic diarrhoea and malabsorption. *Ped Clin North Am* 1996;43:307-31.
17. Seidman E. Diarrhoeal disorders. In: Roy CC, Silverman A, Allagille D (eds) *Pediatric Clinical Gastroenterology* 4th Ed. Mosby: 1995:216-99.
18. WHO CDD/DDM/85. 1 Diarrhoeal Diseases Control Programme. Persistent diarrhoea in children-research priorities.
19. Borriello SP, Murray PR, Funke G. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10th Ed Bacteriology Volumes, London: Hodder Arnold Company, 2005.

20. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:142-201.
21. Estes MK, Kapikian AZ. *Virology*. Hong Kong 2007;1917-1957.
22. Kapikian AZ. The discovery of the 27 nm Norwalk virus: An historic perspective. *J Infect Dis* 2000;181:295-3002.
23. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, et al. Evidence for viral gastroenteritis. *N Eng J Med* 1973; 289:1096-1097.
24. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, et al. Dedection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 1974; 1: 149-151.
25. Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:247-262.
26. Flewett T, Bryden A, Davies H. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet* 1974; 2: 61-63.
27. Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. *The Infectious Diseases Manual*. 2th Edition Berlin: Blackwell Science Ltd, 2003.
28. İpek İÖ, Paketçi C, Bozaykut A. Bir Yaş Altı Çocuklarda Rotavirus Gastroenteriti. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2009;1.
29. Abu-Elamreen FH, Abed AA, Sharif FA. Viral, Bacterial and Parasitic Etiology of Pediatric Diarrheae in Gaza, Palestine. *Med Princ Pract* 2008; 17:296-301.
30. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emer Infect Dis* 2005; 9: 5.
31. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence- Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive Summary. *JPGN* 2008;46:619-621.
32. Avendano P. Costs associated with office visits for diarrhea in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:897-902.
33. Pickering LK, Synder JD. *Infectious Diseases*. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th Edition Nelson, Behraman, Kliegman, Arun, 1996, 721.
34. King CK, Glass R, Bresee JS et al. Managing Acute Gastroenteritis Among Children. *Nat C Infect Dis* 2003;52:1-16.
35. <http://saglik.gov.tr/>
36. Etiler N, Velipaşaoğlu S, Aktekin M. Risk factors for overall and persistent diarrhoea in infancy in Antalya, Turkey: a cohort study. *Public Health* 2004;118:62-69.
37. Alp H. Gastroenteritler. *Clinic Pediatri* 2007;2:1306-2131.
38. Elliot EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007; 334:35-40.
39. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Diarrheal disorders. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D Edition *Pediatric Clinical Gastroenterology* 4th edition St Louis Mosby, 1995;216-227.
40. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BJ, Sanderson IR. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 10th Ed Volume1, United States: BC Decker Inc, 2004.
41. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of*

- Pediatric Infectious Diseases 4th edition vol 1. WB Saunders Co, 1998:567-601.
42. Akira S, Takeda K, Koisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2001;2:675-680.
 43. Giardin SE, Sonsonetti PJ, Philpott DJ. Intracellular vs. extracellular recognition of pathogens: common concepts in mammals and flies. *Trends Microbiol* 2002;10:193-199.
 44. Inohara N, Nunez G. Nods: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 371-382
 45. Ellen S, Dante A, Sharon G. Rotavirus. *Pediatr Rev* 2007; 28: 183-191.
 46. Rota S, Fidan I. Noninflammatory ishallerin patogenezi. *Türk Mikrobiyol Cem Der* 2007;37:234-241.
 47. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2005;39: 757-773.
 48. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, et al. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21: 26-31.
 49. Lundgren O, Peregrin AT, Persson K, et al. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 2000;287: 491-495.
 50. Gray J, Vesikari T, Van Damme P, et al. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;2: 24-31.
 51. Raming R. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *J Virol* 2004;78: 10213-10220.
 52. Kordasti S, Sjoval H, Lundgren O, et al. Serotonin and vasoactive intestinal peptide antagonists attenuate rotavirus diarrhoea. *Gut* 2004;53: 952-957.
 53. Hyser JM, Zeng CQ-Y, Beharry Z. Epitope mapping of the rotavirus SA 11 NSP4 cytoplasmic tail. *Virology* 2008;373: 212-228.
 54. Brian WJ, Mahy and Volker ter Meulen. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10th Edition Virology Volumes, London: Hodder Arnold Company, 2005.
 55. Sebire NJ, Malone M, Shah N, et al. Pathology of astrovirus associated diarrhoea in pediatric bone marrow transplant recipient. *J Clin Pathol* 2004;57: 1001-1003.
 56. Gray EW, Angus KW, Snodgrass DR. Ultrastructure of the small intestine in astrovirus infected lambs. *J Gen Virol* 1980;49: 71-82.
 57. Gauthier A, Thomas NA, Finlay BB. Bacterial injection machines. *J Biol Chem* 2003;278:25273-25276.
 58. Buttner D, Bonas U. Port of entry the type III secretion translocan. *Trend Microbiol* 2002;10: 186-192.
 59. Hacker J, Kaper JB. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:641-679.
 60. Huang DB, Mohanty A, DuPont HL, et al. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2006;55:1303-1311.
 61. Elliott SJ, Hutcheson SW, Dubois MS, et al. Identification of Cest, a chaperone for the type III secretion of Tir in enteropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1999;33:1176-1189.

62. Scaletsky I, Silva CA, Trabulsi LR. Distinctive patterns of adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to HeLa cells. *Infect Immun* 1984;45:534-536.
63. Nataro JP, Kaper JB, et al. Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to Hep2 cells. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:829-831.
64. Simonovic I, Arpin M, Kautsouris A, et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* activates ezrin, which participates in disruption of tight junction barrier function. *Infect Immun* 2001; 69:5679-5688.
65. Kaper JB. Molecular pathogenesis of enteropathogenic *Escherichia coli*. In: Miller VL, Kaper JB, et al (eds), *Molecular genetics of bacterial pathogenesis*. Washington, DC: American Society for Microbiology 1994:173-195.
66. Campellone KG, Leong JM. Tails of two Tirs: actin pedestal formation by enteropathogenic *Escherichia coli* and enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6:82-90.
67. Endo Y, Tsurugi K, et al. Site of action of verotoxin 2 (VT2) from *Escherichia coli* O157:H7 on eukaryotic ribosomes. *Eur J Biochem* 1988; 171:45-50.
68. Ismaili A, Philpott DJ, McKay DM, et al. Epithelial cell responses to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. In: Kaper JB, O'Brein AD (eds), *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Washington: American Society for Microbiol Press, 1998:213-215.
69. Elsinghorst EA. Enterotoxigenic *Escherichia coli*. In: Donnenberg MS (ed), *Virulence mechanisms of a versatile pathogen*. San Diego: Academic Press, 2002:157-87.
70. Guerrant RL, Hughes JM, et al. Activation of intestinal guanylate cyclase by heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*, studies of tissue specificity, potential receptor and intermediates. *J Infect Dis* 1980; 142:220-8.
71. 12. Borriello SP, Murray PR, Funke G. Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*. 10th Ed Bacteriology Volumes, London: Hodder Arnold Company, 2005.
72. Raupach B, Meccus J, et al. Bacterial epithelial cells cross talk. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 236:137-61.
73. Zychlinsky A, Prevost MC and Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*, 1992; 358:167-169.
74. Fontaine A, Arondel J and Sansonetti PJ. Role of Shiga toxin in the pathogenesis of bacillary dysentery as studied with a Tox- mutant of *Shigella dysenteriae* 1. *Infect Immun* 1988; 56:3099-109.
75. Sansonetti PJ. Rupture, invasion and inflammatory destruction of the intestinal barrier by *Shigella*, making sense of prokaryote- eukaryote cross-talk. *FEMS Microbiol Rev* 2001; 25:3-14.
76. Manteville MR, Yoon JE, Konkel ME. Maximal adherence and invasion of INT 407 cells by *Campylobacter jejuni* requires the Cad F outer membrane protein and microfilament reorganization. *Microbiology* 2003; 149:153-165.
77. Jin S, Song YC, Emili A, et al. JlpA of *Campylobacter jejuni* interacts with surface-exposed heat shock protein 90 alpha and triggers signalling pathways leading to the activation of NFkappa B and p38 MAP kinase in epithelial cells. *Cell Microbiol* 2003; 5:165-174.

78. Ketley MJ, Kankel ME. *Campylobacter Molecular and Cellular Biology*. 1th ed Norfolk: Horizon Bioscience, 2005.
79. Zilbauera M, Dorrell NW, Wrenb B, Bajaj-Elliott M. *Campylobacter jejuni mediated disease pathogenesis: an update*. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2008; 102:123-129.
80. Smibert RM. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2th ed USA: Springer, 2005;1145- 1165.
81. Yurdakök K, Asaker O, Berkman E. *Salmonella gastroenteritis in children*. *Turk J Pediatr* 1998; 40:69-78.
82. Finlay BB, Leung KY, et al. *Salmonella interactions with the epithelial cells*. *ASM News* 1992;58:486-9.
83. Guiney DG, Fang FC, et al. *Biology and clinical significance of virulence plasmids in Salmonella serovars*. *Clin Infect Dis* 1995;21(2): 146-51.
84. Wallis TS, Galyov EE. *Molecular basis of Salmonella-induced enteritis*. *Mol Mikrobiol* 2000;36: 997-1005.
85. Akıncı N, Ercan TE, Yalman N, ve ark. *Akut gastroenteritli çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus*. *J Pediatr Inf* 2007; 1:98-101.
86. Biçer S, Şahin GT, Koncay B, ve ark. *Çocuk acil servisinde saptanan Rotavirus gastroenteritli olguların sıklığı*. *J Pediatr Inf* 2008; 3:96-99.
87. Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, et al. *Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children*. *J Med Microbiol* 2003; 52:435-440.
88. Christensen ML. *Rotaviruses*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press, 1999: 999-1004.
89. Mondell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice Of Infectious Disease*. 4th ed. New York: Churchill- Livingstone, 1995;1448-55, 965-73, 1382-7.
90. Cook S, Glass R, Lebaron C. *Global seasonality of rotavirus infections*. *Bull World Health Org* 1990; 68:171–177.
91. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G eds. *Curved Gram negative bacilli and oxidase positive fermenters: Campylobacteraceae and Vibrionaceae*. In: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2006: 321-361.
92. Eherer AJ, Fordrant JS. *Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhoea of various causes*. *Gastroenterology* 1992;103:545-51.
93. Fine KD. *The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue*. *N Engl J Med* 1996;334:1163-67.
94. Khouri MR, Huang G, Shiau YF. *Sudan stain of fecal fat: new insight into an old test*. *Gastroenterology* 1989;96:421-27.
95. Horing E, Gopfert D, Schroter G, von Gaisberg U. *Frequency and spectrum of microorganisms isolated from biopsy specimens in chronic colitis*. *Endoscopy* 1991;23:325-27.
96. Hindiyeh M, Jense S. *Rapid Detection of Campylobacter jejuni in Stool Specimens by an Enzyme Immunoassay and Surveillance for Campylobacter upsaliensis in the Greater Salt Lake City Area*. *J Clin Microbol* 2000;8:3076–3079.

97. Tolcin R, Lasalvia MM, Kirkley BA, Vetter EA, et al. Evaluation of the Alexon-Trend ProSpecT Campylobacter Microplate Assay. *J Clin Microbiol* 2000; 10:3853–3855.
98. Schmidt OR, Brass F. Improved serodiagnosis of *Campylobacter jejuni* infections using recombinant antigens. *J Med Microbiol* 2005; 54:761–767.
99. Çullu F. Çocukluk çağında akut ishaller ve antibiyotik tedavisi. *Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu Dizisi* 2002;3:59-76.
100. Wong CS, et al. The risk of the hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-6.
101. Guarino A, et al. Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 1994; 93:12-6.
102. Kanfer EJ et al. Severe rotavirus associated diarrhea following bone marrow transplantation: Treatment with oral immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 1994;14: 651-2.
103. Guandalini S, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea. A multicenter European trial. *J PGN* 2000;30: 54-60.
104. Guandalini S, et al. Probiotics for children. Use in diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: 244- 8.
105. Roy SK et al. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1997;77:196-200.
106. Manuel A, Franco A, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines, *Vaccine* 2006; 27:18–31.
107. De Vos B, Vesikari T, Linhares AJ, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(10): 179-82.
108. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(7):529-9.
109. Vesikari, T. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N.Engl J Med* 2006; 354, 23–33.
110. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2009;21:198 –208.
111. Clark A. The cost-effectiveness of rotavirus vaccine in Peru and Bangladesh. 7th International Rotavirus Symposium, Lisbon 2006:12-30.
112. O'ryan M, Linhares AC. Update on Rotarix: an oral human rotavirus vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8:1627-41.
113. Ciarlet M, Schödel F. Development of a rotavirus vaccine: Clinical safety, immunogenicity, and efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®. *Vaccine* 2009; 27:72–81
114. Ulutan F. Akut ishaller hastaya yaklaşım. In:Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları*, 1. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Yayınevi, 1996:p.599-60
114. Rhoads JM, Powell DW: Diarrhea. In:Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, et al (eds): *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, B. C. Decker Inc, 1990.
115. Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS. Diarrhea. In:Sleisenger MH, Fordtran JS

- (eds). Gastroenterointestinal Disease. Philadelphia, Saunders Company. 1989, p.290-313
116. Park SI, Gianella RA. Approach to the adult patient with acute diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22: 483-97
117. Yüce A. Kronik diyare. *Katkı Pediatri dergisi*: 1994:283-96.
118. Ünal F, Şahin G , Cebe A at al *The Journal of Current Pediatrics*, 2012; 10: 17-23
119. Stříž I, Trebichavsky I. Calprotectin- a Pleiotropic molecule in Acute and Chronic Inflammation. *Physiol Res* 2004; 53: 245-253.
120. Hessian PA, Edgeworth J, Hogg N. MRP-8 and MRP-14, two abundant Ca^{+2} binding proteins of neutrophils and monocytes. *J Leukoc Biol* 1993; 53: 97-204.
121. Zwaldo G, Schlegel R, Sorg C. A monoclonal antibody to a subset of human monocytes found only in the peripheral blood and inflammatory tissues. *J. Immunol* 1986; 137: 512-518.
122. Robinson MJ, Tessier P, Poulsom R, Hogg N. The S100 family heterodimer, MRP-8/14, binds with high affinity to heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans on endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 3658-3665.
123. Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, Harmes E, Sorg C, Roth J. Myeloid related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interection of phagocytes and activated endothelium anda re useful markers for monitoring disease activity in pauciartricular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 628-637.
124. Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol* 1995; 42: 551-556.
125. Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK. The leukocyte L1 protein in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 74-82.
126. Holt J, Fagerhol MK, Dale I. Quantitation of leukocyte L1 protein in urine. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 615-616.
127. Szarszewski A, Korzon M, Kurlenda J, Liberek A, Kamińska B, Bogotko-Szarszewska M, Zagierski M. Faecal calprotectin: a new acute inflammatory reactant in the diagnosis of childhood Inflammatory Bowel Disease- own experience. *Med Sci Monit.* 2003; 9(4): 11-13.
128. Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS. Plasma levels of the leukocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leukocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44: 357-362.
129. Sorg C. The calcium binding proteins MRP8 and MRP14 in acute and chronic inflammation. *Behring Inst Mitt.* 1992; 91: 126-137.
130. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson R, Brun JG. Leucocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 151-354.
131. Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vitko S. MRP8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Ann Transplant* 2001; 6: 6-9.

132. Fagerhol MK. Calprotectin, a fecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet* 2000; 356: 1783-1784.
133. Szarszewski A, Korzon M, Liberek A, Kaminska B, Zagierski M. Calprotectin in the modern diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and neoplasms. *Med Sci Monit* 2003; 9: 60-63.
134. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between fecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50-54.
135. R. Berni Canani, L. Rapacciuolo, M.T. Romano, Diagnostic value of fecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Digestive and Liver Disease*. 2004; 36: 467-470.
136. Geary R, Barclay M, Florkowski C, George P, Walmsley T. Fecal calprotectin: the case for a novel non-invasive way of assessing intestinal inflammation. *N Z Med J* 2005; 118 (1214): U1444
137. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol M, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with quiescent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
138. Kapel N, Roman C, Caldari D. Fecal tumor necrosis factor- α and calprotectin as differential diagnostic markers for severe diarrhea of small infants. *JPGN* 2005; 41: 396-400.
139. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H, Assessment of neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27: 793-798.
140. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001; 7(4): 460-465.
141. Fagerberg UL, Loof L, Merzoug RD. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *JPGN* 2003; 37: 468-472.
142. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G. Fecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 45-50.
143. Sutherland A D, Geary R, Review of Fecal Biomarkers in Inflammatory bowel Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2008; 51:1283-1291
144. Chen CC, Chang CJ, Lin TY et al. Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (37): 4218-4224.
145. Walker TR, Land ML, Kartashov A et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *JPGN* 2007; 44: 414-422.
146. Torres ME, Pirez MC, Schelotto F, et al. Etiology of children's diarrhea in Montevideo, Uruguay: associated pathogens and unusual isolates. *J Clin Microbiol* 2001;39:2134-39.
147. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U et al. Colorectal inflammation is well predicted by faecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *JPGN* 2005; 40: 450-455

148. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ et al. Faecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *AM J Gastroenterol*, 2000; 95: 2831-7
149. Costa F, Mumolo MG, Bellini M Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003; 35:642
150. J. Gill Christopher, J. Lau, S. L. Gorbach, Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. 2003; 37: 365-375
151. Sung W. Choi C, Park H et al. To culture or not to culture: Fecal lactoferrin screening for inflammatory bacterial diarrhea. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 928-932
152. Rhee PF, Vijver EV, Fidler V Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis *BMJ* 2010; 341: 3369
153. Berstad A, Arslan G, Folvik G, Relationship between intestinal permeability and calprotectin concentration in gut lavage fluid. *Scand J. Gastroenterol.* 2000;35: 64-73
154. Flagstad G, Halgeland H, Markestad T Faecal calprotectin concentrations in children with functional gastrointestinal disorders diagnosed according to the pediatric Roma III criteria. *Acta paediatrica*, 2010; 99: 734-741
155. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 199-205
156. Otten CMT, Kok L, Witteman BJM Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1275-1280
157. Vestergaard TA, Nielsen SL, Dahlerup JF Technical note: Fecal lactoferrin: assessment of a rapid test. *The Scandinavian J Clin & Lab Investigation*, 2008; 68: 343-347

EKLER

I. Kullanılan Kısaltmalar

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
Bfp : Boundle Forming Pili
CaCo-2 : İnsan Kolon Karsinoma Hücreleri
CadF : Campylobacter Adesion to Fibronektin
CAMP : Siklik Adenozin Monofosfat
CARD : Caspase Recruiment Domain
CDC : Center for Disease Control; Hastalık Kontrol Merkezi
CesT : Tir-Specific Chaperone
CFA : Kolonizasyon Faktör
CGMP : Siklik Guanozin Monofosfat
Cia : Campylobacter Invasion Antigen
CLDT : Cytolethal Distending Toxin
CS : Coli Surface Associated Antigen
CTFR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DAEC : Diffüz Adheran Escherichia Coli
DCA : Desoxycholate Citrate Agar
Dsb : Double Strand Break A
dsRNA : Çift Sarmallı RNA
EAEC : Enteroagregatif Escherichia Coli
EAF : Enteropatojen Escherichia Coli Aderens Faktörü
EHEC : Enterohemorajik Escherichia Coli
EIEC : Enteroinvaziv Escherichia Coli
EM : Elektron Mikroskopisi
ELİSA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPEC : Enteropatojen Escherichia Coli
ER : Endoplazmik Retikulum
Esp : Escherichia Coli Secreted Protein

ETEC : Enterotoksikojenik Escherichia Coli
HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom
LEE : Locus For Enterosit Effacement
LT : Isı Labil Toksin
MRP : macrophage inhibitory factor related protein
NFKB : Nükleer Faktör Kappa Betaları
NOD : Nükleotide-Binding Oligomerization Domain
NSP : Non-Structural Protein (yapısal olmayan protein)
ORS : Oral Rehidrasyon Sıvısı
RIA : Radyoimmunassay
SB : Sağlık Bakanlığı
ST : Isı Stabil Toksin
STEC : Shiga toksin üreten Escherichia Coli
Tir : Translocated İntimin Receptor
TLR : Toll like Receptor
TNSA : Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TSI : Triple Sugar Iron
UNICEF : Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
VP : Viral Protein
VTEC : Verotoksikojenik Escherichia Coli
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde; uzmanlık eğitimim süresince, tezimin tüm aşamalarında desteğini hiç esirgemeyen değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Tanju B. ÖZKAN'a, klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimimde katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR , Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ ve Doç. Dr. Birol BAYTAN başta olmak üzere tüm hocalarıma, tezimi hazırlamamda bana yol gösteren ve destek olan Uzm. Dr. Taner ÖZGÜR, Uzm. Dr. Gülin ERDEMİR ve Uzm. Dr. Okan AKACI' ya, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Berfu YÜCEER, Dr. Şahin SİNCAR, Dr. Ramazan ÖZDEMİR, Dr. Yasemin SANCAK ve başasistanlık gibi zorlu bir süreci birlikte geçirdiğimiz Dr. Kenan İSTANBULLU başta olmak üzere tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma ve en önemlisi tüm hayatım boyunca maddi manevi destekleri ile hep yanımda olan anneme, babama ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melek ÖZDENER

ÖZGEÇMİŞ

22 Ocak 1980 tarihinde Denizli' de doğdum. İlk,orta ve lise eğitimimi sırasıyla 100. Yıl Mehmetçik İlkokulu, Denizli Atatürk Orta Okulu, Denizli Anafartalar Lisesi'nde tamamladım. 1999-2005 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimimi tamamladıktan sonra 27 Ağustos 2007 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım.