

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**ERZURUM VE YÖRESİNDE 2010-2020
YILLARI ARASINDA GASTROİNTESTİNAL
ŞİKÂYESİ OLAN 0-17 YAŞ OLGULARIN
EPİDEMİYOLOJİK YÖNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BAHAR ÇİMEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Osman Aktaş

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Gastroenteritler	5
2.2. Gastroenteritlerin epidemiyoloji	6
2.3. Gastroenteritlerin patogenezi	7
2.4. Viral gastroenteritler	9
2.4.1. Rotaviruslar.....	9
2.4.2. Noroviruslar	10
2.4.3. Enterik Adenoviruslar	11
2.4.4. Astroviruslar	122
2.4.5. Coronavirüsler	12
2.6. Bakteriyel gastroenteritler.....	133
2.6.1. <i>Salmonella spp.</i>	13
2.6.2. <i>Shigella spp.</i>	14
2.6.3. <i>Escherichia coli</i>	15
2.6.4. <i>Campylobacter spp.</i>	17
2.6.5. <i>Yersinia spp.</i>	18
2.6.5. <i>Vibrio spp.</i>	199
2.6.6. <i>Aeromonas spp.</i>	20
2.6.7. <i>Clostridium difficile</i> ve antibiyotikle ilişkili ishal	21
2.7. Paraziter gastroenteritler	23
2.7.1. <i>Giardia lamblia</i>	23
2.7.2. <i>Entamoeba histolytica</i>	24
2.7.3. <i>Cryptosporidium spp.</i>	24
2.7.4. Helminthler	25
2.7.5. Funguslar.....	25
3.GEREÇ ve YÖNTEM	26

3.1. Etik Onay ve Çalışma Grubu	26
3.2. Olguların çalışmaya kabul edilme ölçütleri.....	26
3.3. Verilerin toplanması.....	26
3.4. Dışkı örneklerinin toplanması ve laboratuvara gönderilmesi	27
3.5. Bakteriyolojik çalışmalar ve sonuçların değerlendirilmesi	28
3.6. Virolojik çalışmalar ve sonuçların değerlendirilmesi	28
3.7. Parazitolojik çalışmalar ve sonuçların değerlendirilmesi	28
3.8. İstatistik Analizleri.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 50
7. EKLER.....	52
8. KAYNAKLAR	56

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Gastroenteritlerin enfeksiyöz nedenleri	7
Tablo 2.2. Enfeksiyöz gastroenterit etkenlerinin patojenezi	9
Tablo 2.3. Ülkemizde bakteriyel gastroenterit etkenleri ve görülme sıklığı	13
Tablo 2.4. Bakteriyel gastroenteritlerin özellikleri	22
Tablo 4.1. Yaş grupları ve cinsiyetlere göre patojenlerin dağılımı	30
Tablo 4.2. Patojen gruplarına göre gastroenterit etkenlerinin dağılımı	32
Tablo 4.3. Gastroenteritlilerde gözlenen kombine enfeksiyonlar	34
Tablo 4.4. Klinik ve polikliniklere göre patojenlerin dağılımı	35
Tablo 4.5. Yıllara göre patojenlerin dağılımı	36
Tablo 4.6. Mevsimlere göre gastroenterit etken pozitifliği	37
Tablo 4.7. Aylara göre gastroenterit etken pozitifliği	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şek. 4.1. Paraziter patojenlerin cinsiyetlere göre dağılımı	33
Şekil 4.2. Viral patojenlerin cinsiyetlere göre dağılımı	33
Şekil 4.3. Bakteriyel patojenlerin cinsiyetlere göre dağılımı	34



KISALTMALAR

Kısaltma	Terimin tamamı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGE	Akut gastroenterit
CDC	Centers for Disease Control
CIN	Sefsulodin-Irgasan-Novobiyosin Agar
DAEC	Diffüz adheran <i>E.coli</i>
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAEC	Enteroagregatif <i>E. coli</i>
EHEC	Enterohemorajik <i>E. coli</i>
EIA	Enzyme Immunassay
EIEC	Enteroinvaziv <i>E. coli</i>
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EMB	Eosin Metilen Blue Agar
EPEC	Enteropatojenik <i>E. coli</i>
ETEC	Enterotoksijenik <i>E. coli</i>
GİS	Gastrointestinal sistem
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
KGE	Kronik gastroenterit
LPS	Lipopolisakkarit
PCR	Polymerase chain reaction
PGE	Persistan gastroenterit
RT- PCR	Revers transcription PCR
TMP-SMX	Trimetoprim-sulfametoksazol
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım aşamasında benden desteğini esirgemeyen bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışman hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Osman AKTAŞ'a

Hocalarımız Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ'ye, Prof. Dr. Halil YAZGI'ya, Prof. Dr. Hakan USLU'ya ve Prof. Dr. M. Hamidullah UYANIK'a, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan sayın Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK'a

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, her zaman bana destek olan arkadaşlarım Dr. Büşra ARDIÇ, Dr. Sümeyra Ebru UMUDUM ve Dr. Büşra AYYILDIZ'a

Her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip annem, babam ve abime; hayat arkadaşım Erdem Yakup'a ve biricik oğlum Ömer Asaf'a teşekkür ederim.

Dr. Bahar ÇİMEN

ÖZET

Başlık (Tezin adı): Erzurum ve Yöresinde 2010-2020 Yılları Arasında Gastrointestinal Şikâyeti Olan 0-17 Yaş Olguların Epidemiyolojik Yönden Değerlendirilmesi

Amaç: Gastroenteritler çocukluk çağının önemli hastalıklarından biridir. Enterik patojenlerin tanısı ve epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi erken ve uygun tedaviye başlamak açısından önemlidir. Bu çalışmada, Erzurum ve yöresinde çocukluk çağı gastroenterit etkenlerinin görülme sıklığını, yaş, cinsiyet, mevsim, ay gibi epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 2010-2020 yıllarını kapsayan 11 yıllık süreçte 0-17 yaşındaki çocuklardan gastroenterit tanı/ön tanısı ile alınan 51.159 dışkı örneği parazitolojik, bakteriyolojik, serolojik ve hızlı moleküler yöntemlerle gastroenterit etkenleri yönünden incelenmiştir. Hasta bilgilerinin toplanmasında "ENLİL Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri" kayıtları kullanılmıştır.

Bulgular: En yüksek patojen varlığı %6.9 oranıyla 3-6 yaşındaki çocuklarda gözlenmiştir. Patojen pozitifliği erkeklerde %5.9; kadınlarda %5.7 olmak üzere toplamda %5.8 olarak bulunmuştur. *E.histolytica/dispar*, *Giardia lamblia* ve *Ascaris lumbricoides* başta olmak üzere paraziter patojenler %72.1; Rotavirus başta olmak üzere viral patojenler %25.8 ve *Salmonella spp* başta olmak üzere bakteriyel patojenler %2.14 oranında tespit edilmiştir. Olgunun %0.04'ünde görülen koenfeksiyonlara en sık katılan patojenler Rotavirus ve *Giardia lamblia*'dır. Gastroenteritlerin en sık ortaya çıktığı mevsimin kış, en az görüldüğü mevsimin ise yaz olduğu görülmüştür. Aylardan ise gastroenterit pozitifliği en fazla şubat, ekim ve aralık aylarında tespit edilmiştir.

Sonuç: Gastroenteritler Erzurum ve yöresinde stabil sayılacak bir prevalansla güncelliğini korumaya devam etmektedir. Gastroenteritlerle mücadelede toplumun bu hastalıklar ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmesi ve yerleşim bölgelerindeki belediye hizmetlerinin kalitesi ve alt yapı sistemlerinin iyileştirilmesi önemlidir. Yüksek sayıda olgunun değerlendirildiği bu retrospektif çalışma sonuçlarının, gastrointestinal enfeksiyonlar ve prevalansları üzerine daha sonra yapılacak çalışmalarda bir karşılaştırma referansı olarak değerlendirilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Gastroenterit, diyare, intestinal patojenler, Erzurum, Türkiye

ABSTRACT

Epidemiological Evaluation of 0-17 Years Old Cases with Gastrointestinal Complaints between 2010-2020 in Erzurum and its Region

Aim: Gastroenteritis is one of the important diseases of childhood. Diagnosis of enteric pathogens and knowledge of their epidemiological characteristics are important for initiating early and appropriate treatment. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the incidence of childhood gastroenteritis agents in Erzurum and its region, and epidemiological characteristics, e.g. age, gender, and season/month.

Methods: During the 11-year period covering the years 2010-2020, 51.159 stool specimens taken from children aged 0-17 with the diagnosis/prediagnosis of gastroenteritis were examined in terms of gastroenteritis agents by parasitological, bacteriological, serological and rapid molecular methods. "ENLİL Hospital Information Management System Modules" was used to collect patient information.

Results: The highest presence of pathogen was observed in children aged 3-6 years with a rate of 6.9%. Pathogen positivity was 5.9% in males; it was found to be 5.7% in women and 5.8% in total. Parasitic pathogens (*E. histolytica/dispar*, *Giardia lamblia* and *Ascaris lumbricoides* being the most abundant), viral pathogens (rotavirus being the most abundant) and bacterial pathogens (*Salmonella* spp. being the most abundant) were detected in 7.1%, 25.8% and 2.14%, respectively. Rotavirus and *Giardia lamblia* are the most common pathogens involved in coinfections seen in 0.04% of the cases. It has been observed that the most common season of gastroenteritis is winter, and the least common season is summer. Among the months, gastroenteritis positivity was detected the most in February, October and December.

Conclusions: Gastroenteritis continues to be up to date with a prevalence that can be considered stable in Erzurum and its surroundings. In the fight against gastroenteritis, it is important to inform the society about these diseases and their transmission routes, and to improve the quality of municipal services and infrastructure systems in settlements. We believe that the results of this retrospective study, in which a large number of cases were evaluated, can be evaluated as a reference for comparison in future studies on gastrointestinal infections and their prevalence.

Keywords: Gastroenteritis, diarrhoea, intestinal pathogens, Erzurum, Turkey

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroenteritler hem genç hem de yaşlı nüfusu etkileyen ve dünya çapında özellikle bebekler ve çocuklarda morbidite ve mortalite oranlarını arttıran önemli sağlık sorunlarından (1). Enfeksiyöz diyare olarak da bilinen gastroenteritler hafif bir ishal tablosundan sistemik bir hastalığa, ölümcül bir sepsisme veya toksemiye neden olabilmektedir. Bu sorun, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranda görülmekte ancak gelişmiş ülkelerin de olumsuz etkilenmesinde büyük rol oynamaktadır (2). Dünya çapında, ishal olgularının %68'i küçük çocuklarda görülmektedir. İshalle ilişkili hastalıkların çocuklarda ölüm nedenleri arasında ilk 5 içinde bulunduğu ve yaklaşık 2,5 milyon ölümden sorumlu olduğu belirtilmektedir (3).

Gastroenterite neden olan enfeksiyöz ajan gruplarından viruslar arasında Rotavirus, Norovirus ve Coronavirus; bakteriler arasında *E. coli*, Salmonella, Shigella ve Vibrio; parazitler arasında *Giardia lamblia* ve *Entamoeba histolytica* en sık görülen patojenlerdir (4). Çocukluk çağı enfeksiyöz gastroenterite neden olan patojen grupları arasında ilk sırada viruslar bulunmakta bunu bakteriler ve parazitlerin takip ettiği görülmektedir (3, 5). "Centers for Disease Control (CDC)'ye göre, viral gastroenterit enfeksiyonları dünya çapında her yıl 200.000'den fazla çocuğun ölümüne neden olmaktadır (5). Almanya'da viral patojenlerin 5 yaşın altındaki hastaneye yatırılan çocuklar arasındaki vakaların %93'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (6).

Viruslardan sonra ishal olgularından en fazla sorumlu tutulan patojen grubu bakterilerdir. Ryoo, Kore'de akut gastroenterit (AGE) olgularında virusların %20-30; bakterilerin %3-20 oranında tespit edildiğini bildirmektedir (7). Bakteriler gibi bağırsak mukozasını istila edebilen veya bağırsak duvarına yapışabilen parazitler, bağırsak mukozasının iltihaplanmasına ve ishale yol açabilmektedir (8). Diğer enfeksiyöz ajanlarda olduğu gibi zayıf sanitasyon ve yetersiz kişisel hijyen, gastroenterite neden olan bu bağırsak parazitlerinin yayılmasında da en önemli role sahip faktörlerdir (4).

Parazitik gastroenteritler gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmekte; gelişmiş ülkeleri de önemli ölçüde etkilemektedir. Paraziter enfeksiyonların gelişmiş ülkelerdeki prevalansının artışında uluslararası seyahatin kolaylığı ve gıda endüstrisinin küreselleşmesinin rol oynadığı belirtilmektedir (9). Enterik parazitlerden kaynaklanan enfeksiyon ve ölümlerin çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülmekte ve ülke bazında önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (10).

Diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de çocukluk çağı ölüm nedenleri içerisinde gastroenteritle seyreden hastalıklar ilk sıralarda yer almaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 yılı verilerine göre beş yaş altı ölüm hızı ülke genelinde binde 11.2; Erzurum ilinde ise binde 12.5 olmuştur (11). TÜİK'in 20 Nisan 2021 yılında resmi yayını Haber Bülteni'nde, Türkiye Sağlık Araştırması 2019 yılı sonuçlarına göre çocuklarda son 6 ay içinde 0-6 yaş grubunda %35.9 ile en çok üst solunum yolu enfeksiyonunun görüldüğü bunu %28.7 ile ishal, %9.5 ile alt solunum yolu enfeksiyonu ve %6.9 ile aneminin izlediği belirtilmiştir (12).

Halk sağlığı açısından önemli bir yük olarak değerlendirilen gastroenteritler ve buna bağlı olarak gelişen dehidratasyon için; henüz immün sistemleri tam anlamıyla gelişmemiş olan bebekler, küçük çocuklar, kreş çocukları, okul çocukları ve banyo ve yatakhanelerin paylaşıldığı yurt veya kamp ortamlarında kalan öğrenciler en yüksek risk gruplarını oluşturur (13).

TÜİK verileri, çocukluk çağı ölümlerinde ishalleri hastalıkların ülkemizdeki önemini resmi olarak onaylamaktadır. Yine, Erzurum ilinde çocuk ölümlerinin ülke genelinin üzerinde oluşu bizi bu çalışmayı yapmaya yönlendiren önemli bir neden olmuştur. Ayrıca, enterik patojenlerin araştırılması bilinen patojenlerin endemik önemlerini ve salgınlardaki rollerini belirlenmesi ve gerekli tanı yöntemlerinin kurulması ve geliştirilmesi; yeni patojenlerin varlığının belirlenmesi ve bulaşma biçimlerinin ve hastalığın önlenmesi açılarından önemlidir. Bu düşünceler ışığında Erzurum ve yöresinde çocukluk çağı gastroenteritlerine neden olan bakteriyel, viral ve paraziter etkenlerin son 11 yıl içinde görülme sıklıklarını ve yıllar içinde prevalanslarındaki değişimleri retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Gastroenteritler bebeklikten yaşlılığa kadar her yaş grubundan bireyleri etkileyen; tedavi gerektiren ve dünya çapında yaygın görülen önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Özellikle gelişmekte olan ülke çocuklarında morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan gastroenteritler hakkında günümüzde, ülkemiz ve diğer ülkelerde dikkat çekecek yoğunlukta bilimsel çalışmalar yürütülmektedir. Hiyeroglif kanıtlarına göre, ishalin MÖ 3300'e kadar uzanan en eski hastalıklardan biri olduğu ifade edilmektedir (14). Gastroenteritler güncelliğini yitirmemiş ve uzun yıllar içinde de güncel olmaya devam edecek gibi gözükmektedir.

2.1. Gastroenteritler

Bulaşıcı karakteri olan mikrobiyal ve paraziter etkenlerin yanı sıra bulaşıcı olmayan bazı etkenlerin varlığında da ortaya çıkabilen ishal, bir hastalık olarak değil, genellikle birçok hastalığın ortak belirtilerinden biri olarak kabul edilmektedir (15). Gastroenteritler dünya genelinde toplumsal sağlık sorunları arasında önemli bir yere sahiptir (16). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ishal günde 3 ve daha fazla olan yumuşak ya da sulu dışkılama olarak tanımlanmıştır (17). İshalin tanımı süt çocuğunda günlük dışkılamanın 5-10 gr/kg/gün; büyük çocuk ve erişkinlerde 200 gr/gün üzerine çıkması şeklinde de yapılmaktadır. (18). Ayrıca ishal; sık ve sulu dışkılamayla gastrointestinal sistem (GİS) pasajının artması ya da dışkılama durumu çocuklarda farklılık gösterdiğinden normalden farklı dışkılama olarak da tanımlanmaktadır (19).

Gastroenterit; ishal, ateş, kusma, bulantı, karın ağrısı gibi semptomların birlikte görüldüğü GİS mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanır. AGE 14 günden kısa, persistan gastroenterit (PGE) 14-30 gün, kronik gastroenterit (KGE) 30 günden fazla süren hastalık durumu olarak tanımlanır (20). AGE'ler çocukluk çağında en sık gözlenen hastalıklardandır. Hastaneye başvuran çocuklarda ishal önemli nedenler arasındadır (21). Ancak ishal enfeksiyöz nedenler dışında yiyecekler, ilaçlar, hormonal düzensizlikler, sistemik hastalıklar gibi nedenlere de bağlı olabilir (22).

AGE'lerin insidansını ve nedenlerini belirlemek kolay değildir. Birçok hastanın hastaneye başvurmaması ve uygulanan tedavilerin belirtilmemesi nedenler arasında sayılabilir. Ayrıca, gaita kültürü AGE'li hastaların %1.5-5.6'sında pozitif saptanmaktadır (23). Viral enfeksiyonların (Rotavirus %75-90) AGE nedenleri arasında ilk sırada olduğu bilinmektedir (24).

PGE ve KGE nedenleri arasında paraziter enfeksiyonlar, ilaçlar, malabsorbsiyon sendromları, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, immün yetmezlikler, kolorektal kanser, laktoz intoleransı, çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu gibi nedenler bulunur.

2.2. Gastroenteritlerin epidemiyoloji

DSÖ verilerine göre 2000-2003 yılları arasında dünya genelinde meydana gelen 10,6 milyon çocuk ölümünden %70'inden fazlası 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir (25). Bu bilginin yer aldığı kaynakta ayrıca, beş yaşından küçük çocuklarda ölüm nedenleri arasında pnömoni (%19), ishal (%18), sıtma (%8), yenidoğan pnömonisi ve sepsis (%10), erken doğum (%10) ve doğumda asfiksi (%8) olmak üzere altı hastalığın ön plana çıktığı belirtilmiştir. Aynı raporda pnömoni, ishal, sıtma ve sepsisin dâhil olduğu dört bulaşıcı hastalığın tüm ölümlerin %54'ünü oluşturduğu ve yetersiz beslenmenin çocuk ölümlerinde en önemli faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde hastaneye başvuran çocukların %10'unun GİS şikâyetleri mevcut olup 1,5 milyonu ayaktan tedavi edilirken 5 yaş altı çocuklardan 300'ü ise hayatını kaybetmektedir (18).

Gelişmekte olan ülkelerde en sık 3.ölüm nedeni olarak saptanan ishalleri hastalıklar, gelişmiş ülkelerde 5 yaş altı çocukların hastaneye en sık başvuru nedenleri arasında yer alır (17). Gelişmiş ülkelerde hafif semptomlarla ve kısa sürede geçen hastalık, gelişmekte olan ülkelerde yüksek ölüm oranlarına neden olur (21). Gelişmekte olan ülkelerde beslenme yetersizliği gibi nedenlerin bulunmasıyla komplikasyon oranları yükselir. Komorbiditelerle uzun hastane yatış süreleri görülür. AGE'lerin toplumlara maliyetleri de fazladır (18).

Ülkemizde çocukluk çağı ölüm nedenlerine bakıldığında önlenabilir nedenler ilk sıralarda yer almaktadır. Perinatal nedenler (%37.6) ilk sırada, alt solunum yolu enfeksiyonları (%14) ikinci, konjenital anomaliler (%10.3) üçüncü, ishallerle birlikte seyreden hastalıklar (%8.4) dördüncü sıradadır. İshallerle seyreden hastalıklar %1.5 oranı ile ülkemizdeki ölüm nedenleri arasında on ikinci sıradadır; çocukluk çağı (0-14 yaş) ölüm nedenleri arasında ise %8.4 oran ile dördüncü sırada bulunmaktadır. Bu hastalıkların kentsel alanda %1.2 ile on üçüncü, kırsal alanda %1.9 ile onuncu ölüm nedeni olduğu belirtilmiştir (26).

Dünya genelinde gastroenterit etkenleri arasında en sık viral enfeksiyonlar görülmektedir (18). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da çocuk hastalarda en sık

etken viruslar olarak saptanmıştır. Viruslar içinde en sık rotavirus, adenovirus bulunmaktadır. Paraziter enfeksiyonlar ve bakteriyel gastroenterit etkenleri çocukluk çağı ishal vakalarının diğer sık görülen nedenleri arasındadır (27).

2.3. Gastroenteritlerin patogenezi

Gastrointestinal sistemin görevleri sindirim, emilim ve sekresyon olarak özetlenebilir. Emilim villus hücreleriyle; sekresyon kript hücreleriyle gerçekleştirilir (28). İnce bağırsağın 8-10 L sıvı işleme kapasitesi bulunmaktadır. Kolon emilim kapasitesi ise 1,5 L ile sınırlıdır (29). Kolona gelen sıvı miktarının artması ve kolonun dengeleme mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu ishal görülür (27).

İshal oluşum mekanizmaları:

1. Osmotik ishal: Bağırsak lümeninde osmotik olarak aktif emilemeyen maddelerin bulunması
2. Sekretuar ishal: İyon sekresyonunun artması veya geri emilimin azalması
3. Motilite bozuklukları (hormonal bozukluklar, otonomik nöropati gibi)
4. İntestinal mukoza bütünlüğünün bozulması (mikroorganizma invazyonu gibi) (30)

İshal, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerle oluşan bir semptomdur (31). Enfeksiyöz gastroenterit nedenleri Tablo 2.1’de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Gastroenteritlerin enfeksiyöz nedenleri (32)

Viral: %50–70	Bakteriyel: %15–20	Paraziter: %10–15
Rotavirus	Shigella	Giardia
Norovirus	Salmonella	Amebiasis
Enterik adenovirus types 40 and 41	Campylobacter	Cryptosporidium
Astrovirus	<i>E coli</i>	Isospora
Coronavirus	Vibrio	Cyclospora
Bazı picornaviruslar	Yersinia	Microsporidium
	<i>C. difficile</i>	

Bebeklerde ve küçük çocuklarda yaygın bir semptom olan enfeksiyöz olmayan ishal olgularında, laktoz ve glüten gibi gıda intoleransları, irritabl bağırsak sendromu, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve çölyak hastalığı gibi bağırsak komplikasyonları, tiroid bozuklukları ve ilaçlara reaksiyonlar gibi faktörler rol oynamaktadır (33). Bebekler ve küçük çocuklar, olgunlaşmamış sindirim sistemleri,

düşük mide asit seviyeleri ve sindirim enzimi aktivitelerinin yanı sıra diyetdeki değişikliklere sınırlı uyum sağlama yetenekleri nedeniyle, enfeksiyöz olmayan diyare oluşumuna karşı hassastır; ayrıca tam oluşmamış bağırsak florası ve inflamatuvar sitokinlerin diyare patogeneğinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (34). Gastroenteritin enfeksiyöz olmayan nedenleri genel olarak metabolik bozukluklar, nutrisyonel nedenler, antibiyotik etkisi, neoplastik hastalıklar, psikolojik stres başlıkları altında toplanmaktadır.

Enfeksiyöz gastroenteritler arasında en sık gözlenen etkenler viruslardır (32). Viruslar ince bağırsak epitel hücreleri içinde çoğalır; villuslarda kısalma, küntleşme ve lenfosit infiltrasyonu görülür. Hücre yıkımı sonucunda emilim bozulur, dehidratasyon ve ishal oluşur.

Bakteriler intestinal lümene girdikten sonra mukozaya tutunurlar, epiteldeki reseptörlerine bağlanırlar. Bakteriler toksin üretimi, mukozal invazyon, sistemik enfeksiyon gibi çeşitli yöntemlerle gastroenterite neden olabilir.

Protozoalar, intestinal lümene tutunma ve mukozal invazyon yaparak gastroenterit tablolarına neden olur (31).

Çocuklarda gastroenterit yapan enfeksiyöz etkenlerin gastroenterit patogeneğinde kullandıkları mekanizmalar Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Enfeksiyöz gastroenterit etkenlerinin patojenezi (31)

Fizyopatolojik Mekanizma	Viruslar	Bakteriler	Parazitler
İntestinal lümen tutunma	-	<i>E.coli</i> (EPEC, EAEC)	<i>Giardia</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Isospora belli</i>
Toksin üretimi	-	<i>V. cholerae</i> <i>Cl. difficile</i> <i>Cl. perfringens</i> <i>Cl. botulinum</i> <i>S. aureus</i> <i>E.coli</i> (ETEC, EHEC) <i>B.cereus</i>	-
Minimal mukozal invazyon	Rotavirus Adenovirus Norovirus Coronavirus	-	-
Değişken/şiddetli mukozal invazyon	-	<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>E. coli</i> (EIEC) <i>Campylobacter</i> <i>Yersinia</i> <i>V. parahemolyticus</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> Helmintler

2.4. Viral gastroenteritler

Çocukluk çağı enfeksiyöz gastroenteritlerinin en sık nedeni viruslardır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishal nedenleri arasında rotavirusun ilk sıralarda olduğu görülmektedir (35). Enterik adenovirus, astrovirus, norovirus gibi diğer viral ajanlarda etiyolojide yer almaktadır (36).

2.4.1. Rotaviruslar

Reovirus ailesinden, ikozahedral kapsidli, zarfsız, çift zincirli RNA viruslarıdır (37). Fekal oral ve solunum sekresyonlarıyla bulaşan virus çocukluk çağı AGE tablolardan en sık sorumlu olan virustur. Sonbahar sonları ve ilkbahar ortalarında ülkemiz gibi ılıman bölgelerde epidemilere neden olurken tropik bölgelerde yıl boyunca saptanır. Her yaşta görülebilir, en sık altı ay ve iki yaş arası gözlenir (18).

Dünya genelinde ishal ile hastaneye başvuran çocuklarda rotavirus enfeksiyon oranı yaklaşık %30-50 arasında bulunmuştur. Ciddi rotavirus enfeksiyonu geçiren çocukların %90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır (38). 5 yaş altı çocuklarda görülme sıklığı artar, Avrupa ülkelerinde

oranın %10-35 arasında olduğu saptanmıştır. Ülkemizde rotavirus sıklığı ortalama %20 dolaylarındadır. Erzurum ve yöresinde 0-5 yaş arası çocuklarda bu oran %33 olarak bulunmuştur. Rotavirus pozitifliğinin 0-24 ay arası çocuklarda daha sık olduğu görülmüştür (39).

İnce bağırsak villuslarına zarar veren virus ağır ishal ve kusma ile semptom verir (18). İshalin en önemli komplikasyonu dehidratasyondur. Dehidratasyon sonucu elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz gelişir. Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz beslenme klinik tabloya eklenir ve dünya genelinde çocuk ölüm nedenleri arasında yer alır (40).

Rotavirus enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında rotavirus antijenlerini dışkı örneklerinde tespit eden Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) veya immünokromatografik yöntemler kullanılmaktadır. ELISA ile antijen tespiti hastalık başladıktan sonra yaklaşık 1 hafta içinde mümkündür. Virusun genotip tayini ile tanımlanmasını sağlayan revers transcription PCR (RT-PCR); daha duyarlı bir yöntem olup, hastalığın başlangıcından uzun süre sonrada tanımlanmasına yardımcı olur (38).

Rotavirus enfeksiyonları hafif semptomlarla seyreden bir hastalık tablosu yapabileceği gibi ciddi dehidratasyona neden olup ölümcül klinik tablolarda oluşturabilir (21). Tedavinin amacı dehidratasyon ve sıvı-elektrolit bozukluğunun önlenmesidir. Probiyotik, antiemetik ve antiviral ilaçların kullanımına, klinik durumla birlikte karar verilmelidir (38).

Rotavirus enfeksiyonları nedeniyle oluşan mortalite ve morbiditenin azaltılması için 2006 yılından itibaren DSÖ tarafından onaylanan rotavirus aşıları kullanılmaya başlanmıştır (41). Ülkemizde rotavirus aşısı aşı takviminde bulunmamaktadır. Ebeveynler çocuklarına rotavirus aşısını 2.ay ya da 3.ayda yaptırabilmektedir (42). Rotavirus aşıları güvenilir ve etkili aşılar olarak dünya genelinde uygulanmaya devam etmektedir. Aşı uygulamalarıyla çocuklarda ishale bağlı ölüm ve hastaneye yatış azalmıştır (41).

2.4.2. Noroviruslar

Noroviruslar; Calicivirus ailesinden, zarfsız, ikozahedral kapsidli, pozitif polariteli tek sarmallı RNA'ya sahip viruslardır (37). Norovirus fekal-oral yolla, kişiden kişiye temasla, kontamine yiyecek-ışeceklerle ve aerosol yoluyla bulaşabilir (43). Norovirus enfeksiyonları dünya genelinde yıl boyunca gözlenebilir. Ülkemizde ilkbahar sonu, yaz ve sonbahar başında norovirus sıklığı artmaktadır (44). Sporadik vakalar ya da salgınlarla enfeksiyonlar oluşur. Salgınlar huzurevleri, hapishaneler,

hastaneler gibi yarı kapalı alanlarda kişiden kişiye bulaş ile gözlenir. Enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında, asemptomatik veya semptomatik görülebilir. Asemptomatik bireyler salgınların kaynağı olarak görülmektedir (45).

Dünyada yetişkin ve çocuklarda salgınlara neden olan norovirus geniş coğrafik bölgeleri etkilemektedir (46). Viral gastroenterit etkenleri içerisinde 2. sırada yer almaktadır (16). ABD’de her yıl AGE vakalarının %60’ından sorumlu olduğu, Hollanda, Macaristan ve Almanya’da dışkı örneklerinin incelenmesiyle yapılan çalışmalarda bu oranın yaklaşık %78’e ulaştığı bulunmuştur. Erzurum’da yapılan çalışmalarda oran %20.1’dir (47). Ülkemizde norovirus tüm yaş gruplarını etkiler; özellikle 2 yaş altı çocuklarda daha sık gözlenir (44).

Norovirus enfeksiyon tanısında virus antijen tespiti için ELISA ve immünokromatografik testler basit, hızlı ve ucuz testler olarak kullanılmaktadır. PCR genetik materyal tanımlanmasına dayanan, antijen tespitine göre daha duyarlı bir yöntemdir; ancak pahalı ve zaman alıcıdır (44).

Norovirus enfeksiyon tedavisi destek tedavisidir. Dehidratasyonun önlenmesi ve elektrolit imbalansının düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Özellikle çocuklarda, yaşlılarda, immünsuprese bireylerde özel tedaviler uygulanabilir; ancak etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır (46).

2.4.3. Enterik Adenoviruslar

Adenoviruslar; Adenoviridae ailesinden, ikozahedral kapside sahip zarfsız, çift sarmal DNA genomu olan viruslardır (37). İnsanlarda başta akut solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere AGE, konjuktivit, hemorjik sistit, hepatit gibi enfeksiyonlara sebep olurlar. İnsan adenovirusları 70 den fazla serotip içeren 7 türden oluşur. Özellikle küçük çocuklarda gastroenterit ile ilişkilendirilmiş enterik adenoviruslar serotipleri 40 ve 41’dir. (48).

İnsan adenovirusları inhalasyon, damlacık, direkt temas ya da fekal-oral yolla bulaşabilir. Enterik adenoviruslar genellikle fekal-oral yolla bulaşır (49). Okul, kreş, askeri kamplar gibi toplu yaşanan yerlerde salgınlara neden olabilmektedir.

Adenoviruslar ciddi hastalık ve ölüme nadiren sebep olmaktadır, ancak infantlar, immünsuprese ya da ek hastalığı bulunan bireylerde ciddi hastalık tablosu oluşturabilirler (50). İnsan adenovirusları özellikle infantlarda ve küçük çocuklarda hastalık tablosu oluşturur (51). Dört yaş altı çocuklarda AGE etkeni olarak insan adenoviruslar sık gözlenir. Altı ay-2 yaş arası yuva gibi toplu yerlerde yaşayan çocuklar ise daha yüksek risk altındadır (52).

Adenovirüsler tüm yıl boyunca görülebilir, mevsimsel farklılıklara rastlanmamıştır; ancak yaz mevsimi ve kış sonu vaka sayısında artış olabilmektedir (51).

Dünya genelinde pediatrik yaş grubunda ishal vakalarının %5-20'sinin insan adenovirüsüyle enfekte olduğu bildirilmiştir (53). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %5-15 olarak bildirilmiştir (52, 54, 55).

Enterik adenovirüslara bağlı gastroenteritlerde etken tespiti için hızlı antijen testleri, PCR ve immünokromatografik yöntemler kullanılabilir (56).

Adenovirüs tedavisi için özel bir ilaç ya da aşı mevcut değildir. Hastalığın tedavisi destek tedavisi olup, amaç ishale bağlı oluşan dehidratasyonun önlenmesidir (50).

2.4.4. Astrovirüsler

Astrovirüsler; zarfsız, pozitif polariteli tek sarmal RNA'ya sahip virüslerdir (57). Fekal- oral yolla, kontamine yiyecek-içeceklerle kişiden kişiye bulaşır (58). Rotavirüsle koinfeksiyonlar sık gözlenmektedir. Klinik yansımaları da birbirinden ayırt edilemez (59). Yılın her dönemi gözlenebilir ancak kış aylarında pik yapar (58). Özellikle 2 yaş altı çocuklarda gastroenterit etkeni olarak saptanır (60).

Çocuklarda nadir gastroenterit etkenlerinden biri olup genellikle salgınlar yapmaktadır; ancak Enzyme Immunoassay (EIA) yöntemleriyle antikor tespitine dayalı tanımlama yöntemlerinin geliştirilmesiyle, ishal tanısıyla hastanede yatan çocuklarda görülme sıklığı artmıştır (60). RT-PCR, EIA, antijen tespiti, elektron mikroskopu ile tanımlama yapılabilir; ancak bu yöntemler genellikle araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır (57).

2.4.5. Coronavirüsler

Coronavirüs coroviridea ailesinden tek sarmallı pozitif polariteli RNA virüsüdür. Coronavirüsler genellikle solunum sistemi hastalıklarına neden olmaktadır. İshalli çocukların dışkı incelemelerinde virüs antijenlerinin tespit edilmesiyle çocukluk çağında AGE ve nekrotizan enterokolit tablolarına neden olabildiği görülmüştür (61).

Dünya genelinde yaygın olarak görülen coronavirüsün sıklığı bölgelere göre farklılık göstermektedir; ancak kış aylarında görülme sıklığında artış olmaktadır. Beş yaş altı çocuklarda (özellikle 2-5 yaş arası) daha sık görülmektedir (62).

2.6. Bakteriyel gastroenteritler

AGE etkenleri arasında viruslar, bakteriler ve parazitler bulunmaktadır. Bakteriyel gastroenterit risk faktörleri; bebeklik dönemi anne kaynaklı antikor yokluğu, mukozal immünite kaybı, yaş (çocuklarda intestinal flora ve motilite yetersizliği gibi), immünsüpresyon, antibiyotik kullanımı (normal intestinal flora kaybı), yaşam koşulları (organizma bulaşında artış), alt yapı yetersizliği, temizlik şartlarına uyulmaması, intestinal dismotilite veya mide asiditesinde azalma yapan durumlar olarak sıralanabilir (63).

Ülkemizde bakteriyel gastroenteritler genellikle yaz aylarında artış göstermektedir (27). Bakteriler; mukozal invazyon, toksin üretimi ve var olan toksinlerin ağız yoluyla alınması ile gastroenterit tablolarına yol açmaktadır.

Ülkemizde ishal vakalarından izole edilen bakteriyel gastroenterit etkenleri ve görülme sıklıkları Tablo 2.3’de verilmiştir (64).

Tablo 2.3. Bakteriyel gastroenterit etkenleri ve ülkemizde görülme oranları

Etkenler	%
<i>Shigella spp.</i>	0.3-10.9
<i>Salmonella spp.</i>	1.6-6.3
<i>Campylobacter spp.</i>	6.6-8.7
EPEC	1.1-5.4
<i>Aeromonas spp.</i>	2.7
Diğerleri	0.8
Tüm bakteriler	5.7-30.6

2.6.1. *Salmonella spp.*

Salmonella tüm dünyada yaygın görülen farklı klinik tablolara (gastroenterit, enterik ateş, bakteriyemi, fokal enfeksiyonlar (osteomyelit, apse gibi) ve kronik taşıyıcılık gibi) neden olabilen fakültatif anaerob, gram-negatif, hareketli basillerdir (65). *Salmonella enterica* serovar Typhi tifoya ve *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A paratifo enterik ateşine neden olan bakterilerdir. Daha yaygın görülen tifonun, dünya çapında 22 milyondan fazla yeni olgu ve yılda tahmini 200.000 ölümle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir bulaşıcı hastalık olduğu belirtilmektedir (66, 67).

Mide asiditesi ve normal bağırsak florası enterik patojenler için doğal savunma mekanizmalarıdır. Mide asiditesinin azaldığı (akorhidri, antiasit ilaç,

gastrektomi gibi), oral alınan bakteri sayısının arttığı durumlarda ya da küçük çocuklarda hipoklorhidri bulunması ve mide boşalma zamanının uzun olması gibi nedenler salmonella enfeksiyonları için risk faktörleridir (68).

Salmonella fekal-oral yolla çevrenin kirlenmesi sonucu kontamine su ve besinlerle bulaşır (69). Yaz ve sonbahar aylarında görülme sıklığı artar. Çocuk ve genç erişkinlerde sık gözlenir.

Salmonella dünya genelinde yaygın görülen enfeksiyon etkenlerinden olup tüm gastroenterit vakalarının yaklaşık %3'ünde etken olarak tespit edilmektedir (70). Ülkemizde yapılan çalışmalarda AGE'li olguların %2.5-6.5 inde *Salmonella spp.* etken olarak saptanmıştır (71, 72).

Salmonella enfeksiyonları bakterinin antijenik ve biyokimsiyal özellikleri kullanılarak kolaylıkla tanımlanabilir. Dışkı, kan, kemik iliği, idrar gibi örneklerden izole edilmesi mümkündür (73). Kültür, serolojik yöntemler ve RT-PCR tanı amacıyla kullanılmaktadır.

Non-tifoidal salmonella enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi dışkıda bakteri atılım süresini uzatmakta ve antibiyotik direnç gelişimine neden olduğundan önerilmemektedir. Enfeksiyonun kendiliğinden düzelmediği durumlarda, immün yetmezliği olan hastalarda antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır (31).

2.6.2. *Shigella spp.*

Şigelloz hijyen koşullarının bozuk olduğu özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunları arasındadır. *Enterobacteriaceae* ailesinden gram-negatif hareketsiz, fakültatif anaerob, spor oluşturmeyen basillerdir. *Shigella* bakterileri patojenite, laktoz veya dekarboksilat lizini fermente edememe ve serolojik özellikler temelinde yakın ilişkili olduğu *E.coli*'den ayrılır. *Shigella*, hücre zarfı lipopolisakkarit (LPS) O antijenlerinin farklılığına göre çok sayıda serotip ve alt serotipleri olan dört tür içerir (74):

S. boydii, 20 serotip

S. flexneri, altı serotipe ve 14 alt serotip;

S. dysenteriae, ikisi geçici olan 15 serotip;

S. sonnei, sadece bir serotipe. *S. sonnei*, biyokimyasal özelliklerine göre beş biyotipe (a, b, e, f ve g) ayrılmaktadır.

Kontamine sularla fekal-oral bulaş söz konusudur. Bakterinin tek doğal konağı insan olup kreş, bakım evleri gibi ortamlarda insandan insana bulaş gözlenir. Mide asitine dirençlidir oral yolla alınan az sayıda bakteri (10-100) enfeksiyon

gelişmesine neden olabilir (75). *Shigella* intestinal epitele kolonize olup invazyon yapma özelliğine sahiptir; hayatı tehdit eden kanlı, mukuslu, mukozal hasarlı kolit ile karakterize dizanteri tablolarına neden olur (76). Şigellozun diğer semptomları arasında karın ağrısı, tenesmus, ateş, kusma, dehidratasyon ve konvülsiyonlar yer alabilmektedir.

Şigelloz dışkı mikroskopisinde bol lökosit, kan ve mukus görülür. Kesin tanı kültürde etkenin üretilmesiyle konur. *Shigella* tür tanımlaması için, kültüre bağlı algoritmalar uygulanır ve fenotipik, biyokimyasal ve serolojik özellikler araştırılır (77). Ayrıca genotipik yöntemler tanıda önemli bir yer tutar. Klinik laboratuvarlarda PCR yaygın olarak kullanılmaktadır (78).

Şigelloz, sanitasyon ve hijyen koşullarının zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde ve yaz aylarında sık görülür. 5 yaş altı çocuklar sıklıkla etkilenir ve shigellaya bağlı diyare vakalarının %70'ini içerir. Enfeksiyonlarının çoğunun *Shigella flexneri*'ye atfedilebileceği ancak *Shigella sonnei* prevalansının gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (79).

Dizanteri tedavisinde farklı antibiyotiklerin genel etkinliği hakkında sınırlı bir bilgi vardır. *Shigella* ishali için hiçbir spesifik antibiyotiğin veya antibiyotik sınıfının evrensel olarak etkili olmadığı vurgulansa da DSÖ kılavuzları, birinci basamak tedavi olarak siprofloksasini önermektedir (79). Antibiyotik tedavisi uygulanmayan olgularda klinik semptomlar yedi gün devam eder. Antibiyotik tedavisi almayan hastalar dışkılarında mikroorganizmayı dört haftaya kadar yayabilmektedir (80).

2.6.3. *Escherichia coli*

Escherichia coli (*E.coli*); Enterobacteriaceae ailesinden fakültatif anaerobik, gram negatif ve insan gastrointestinal sistem flora üyesi olan çomak şekilli mikroorganizmadır. Dışkı kültürlerinden en sık izole edilen bakteridir. *E.coli* suşları virulans genleri edinerek gastroenterit tablosuna neden olabilir. Bu suşlar diyarejenik *E.coli* suşları olarak isimlendirilmişlerdir ve altı alt tipe ayrılmışlardır (81).

1. Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC)
2. Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC)
3. Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)
4. Enteroagregatif *E.coli* (EAEC)
5. Enterohemorajik *E.coli* (EHEC)
6. Diffüz adheran *E.coli* (DAEC)

ETEC: Diyare, kontamine su ve yiyeceklerle bakterinin vücuda girmesi sonucu oluşur. Isıya duyarlı-LT ve ısıya dirençli-ST ekzotoksinlerden birini salgılayabilen *E.coli* suşları diyareye neden olur. LT ve ST toksinler, plazmid ile taşınan genlere sahip *E.coli* suşları tarafından üretilebilir (45). İnce bağırsak mukozasına tutunur invazyon yapmaz. Kan, mukus içermeyen bol sulu ishal tablosu oluşur. Her yaşta ve mevsimde hastalığa neden olabilir, asemptomatik enfeksiyonlar genelde ılık mevsimlerde gözlenir (82). Gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda görülme sıklığı artmıştır. Gaita kültüründe üretilen bakteride toksin genlerinin saptanmasıyla tanıya gidilebilir. Hastalık kendini sınırlandırır ve tedavide sıvı-elektrolit desteği yeterlidir (31).

EIEC: *E.coli*'lerden farklı biyokimyasal özellikleriyle *Shigella* türlerine benzer. Kolon mukozasını invaze ederek dizanteri (ateş, karın ağrısı, bol lökosit ve eritrosit içeren diyare) tablosuna neden olur (83). İnvazyon yeteneğini plazmidlerle taşınan genler ile üretilen dış membran proteinleri sağlar. Genellikle yetişkin yaşta insanları enfekte eder. Hastalık kendini sınırlama özelliği gösterir; gerekli durumda semptomatik tedavi uygulanır (31) .

EPEC: Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishallerini önemli nedenleri arasındadır. Anne sütü almayan 4 aydan küçük bebeklerde daha sık gözlenir. Kreş, bakım evleri gibi toplu yaşanan yerlerde salgınlar gösterilmiştir (83). Ağız yoluyla alınan bakteri invazyon yapmaz, ekzotoksin oluşturmaz; bağırsak hücrelerine yapışır fırçamsı kenarlarda hasar oluşturur. Plazmidlerle kodlanan adezivlik patogeneizde önemlidir (31). Lökosit ve eritrosit içermeyen, sulu mukuslu ishal tablolarına neden olur. Hastalık kendini sınırlar. Hastanın kliniğine göre destek tedavisi verilebilir (83, 84).

EAEC: Gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda kronik, persistan ishal (14 günden uzun süren) tablosu yapar. Toksin salgılamaz, invazyon yapmazlar, mukozada histolojik değişiklik gözlenmez (83). Patogenez tam olarak belirlenememiştir. Enflamatuvar hücre içermeyen, bol, sulu ishal tablolarına neden olur. İshal süresinin (>14 gün) kısaltılmasında antibiyotik tedavisi belirgin yarar sağlanmıştır. Ancak EAEC tanısında adherensten sorumlu genlerin gösterilmesi gerekmektedir (31).

EHEC: Hamburger köftesi gibi az pişmiş etler ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile bulaşır. Enfeksiyon oluşması için ağız yoluyla alınması gereken bakteri sayısı azdır (100 basil). Yaz aylarında görülme sıklığı artar ve genellikle 5 yaş altı çocuklarda klinik tablo oluşturur. Kansız ishal ile seyreden hafif klinik

tablodan ciddi hemorajik kolite kadar değişen klinik tablolara neden olabilir (31). Bakteriyofaj ile lizojenik hale gelen *E.coli* verotoksin (Shiga benzeri toksin) salgılar, toksinin damar endotel hücrelerine yaptığı hasar sonucu kanlı ishal tablosu oluşur (83). Toksinin dolaşım sistemine geçip endotel hücrelerine hasarlaması sonucu hemolitik üremik sendrom (HÜS) oluşabilir (83). *E.coli* O157:H7, HÜS tablosuna en sık neden olan *E.coli* tipidir (31). Tanı gaita kültüründe bakterinin izole edilmesiyle başlar. Kültürde bakteri izolasyonundan sonra özgül antiserumların kullanılmasıyla tanımlanabilir (83). Kanlı ishal/ HÜS tablosuyla kliniğe başvuran hastaların dışkı örneklerinin rutin olarak sorbitollü MacConkey agar besiyerine ekim yapılması önerilmektedir. EHEC sorbitolü fermente etmeme özelliği ile diğer *E.coli* suşlarından ayrılabilir (31). Tedavi sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesidir. Antibiyotik kullanımının verotoksin salınımını ve retrospektif yapılan çalışmalarda HÜS gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (83-85).

DAEC: Çocuklarda persistan ishal etkeni olarak görölmektedir. 1-5 yaş arası çocuklarda sıklığı artar. Sulu, inflamatuvar hücre içermeyen klinik tablo oluşturur (85).

2.6.4. *Campylobacter spp.*

İshal, karın ağrısı, ateş, bulantı ve kusma ile birlikte akut gastroenterite neden olan *Campylobacter* türleri hayvanların gastrointestinal sistem florasında bulunan martı kanadı diye ifade edilen kıvrık ya da S şeklinde gram-negatif basillerdir (31, 83). Enfeksiyonlardan en sık izole edilen türler *C.jejuni* ve *C.coli*'dir. Zoonotik hastalıklara neden olurlar. İnsan enfeksiyonları özellikle kümes hayvanları gibi kontamine olmuş besinler, pastörize edilmemiş süt ve kontamine su tüketimi ile kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarla temas sonucu oluşmaktadır (86). Periferik sinir sisteminin otoimmün bir bozukluğu şeklinde kendini gösteren ve akut bir nörolojik hastalık olan Guillain-Barré sendromunun *Campylobacter* enfeksiyonları ile bağlantılı olduğu ifade edilmektedir (87). İnce ve kalın bağırsakları kolonize ederek ateşli ishale neden olan *Campylobacter* enteriti gelişmiş ölkelerde *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonlarından fazla ve tüm yaş gruplarında görölmektedir; gelişmekte olan ölkelerde ise sıklıkla polimikrobiyal enfeksiyonlar gözlenir çocukluk çağında enfeksiyon geçirildiği için erişkin dönemde görölme sıklığı daha azdır. Gelişmekte olan ölkelerde 5 yaş altı çocuklarda sık görölmektedir (88, 89). Nitekim Erzurum'da daha önce yapılan bir çalışmada diyareli olgularda *C.jejuni*'nin %8.8 oranı ile en sık ishal nedeni olarak izole edildiği ve enfeksiyonların en fazla 0-2 yaş grubunda

görüldüğü bildirilmiştir (90). Yaz ayları ve sonbahar başlarında *Campylobacter* enfeksiyonları sık gözlenmektedir (91).

Campylobacter enfeksiyonlarının oluşması alınan organizma sayısı, virülansı ve konak bağışıklığı ile bağlantılıdır. Mide asidine duyarlı olan mikroorganizma konağın kullandığı ilaçlar, sahip olduğu hastalıklar sonucu mide asiditesinin azalması sonucu intestinal alana ulaşır epitel hücrelerine tutunur. İntestinal invazyon sonucu enflamatuvar ishal tablosu oluşur (31, 92, 93).

Campylobacter enfeksiyonları dışkı kültürü ve bakteriyemiye neden olan olgularda kan kültürü ile tanımlanabilir. *Campylobacter spp.* mikroaerofilik (%5-10 oksijen, %1-10 karbon dioksit) ortamda; *C.jejuni* için 42°C, birçok diğer tür için 37°C üreme ısısında kültürde üretilmektedir (83). Hastaların dışkısında lökosit ve kan görülür. Hastalığın akut döneminde taze dışkı örneğinden yapılan mikroskopik incelemede (karanlık alan ya da faz kontrast) tipik campylobactere özgü hareketin (hızlı ve dönerek) görülmesi bir tanı kriteridir (94). *Campylobacter* enteritinde %90-95 etken *C.jejuni*dir (95). Tür düzeyinde tanımlama gereken durumlarda PCR yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca kültür yönteminde gözden kaçan campylobacter türleri için kullanılabilmektedir. *Campylobacter* enfeksiyonlarının tanımlanmasında kültür altın standart yöntemdir (96). Hastalık kendini sınırlayıcı özellikte olup genellikle antibiyotik tedavisi gerekli değildir. Hastalara klinik durum göz önüne alınarak destek tedavi uygulanır. Klinik durumu kötü, semptomları uzun süren, immün baskılanmış ve ek hastalığı bulunan konakta tedavi gereksinimi olabilir (31, 83, 97).

2.6.5. *Yersinia spp.*

Bipolar boyanan küçük, gram-negatif kokobasiller şeklinde gözlenen; ısıya duyarlı kapsüller veya zarf antijenleri bulunan *Yersinia* cinsinde üç insan patojeni tür vardır (98). Bunlar: bubonik ve pnömonik vebaya neden olan *Yersinia pestis*; şiddetli enterokolite neden olan *Yersinia pseudotuberculosis* ve lokal apselerden şiddetli diyare ve sepsise kadar değişebilen klinikten sorumlu olabilen *Yersinia enterocolitica*'dır. Enfeksiyonlarda *Y. enterocolitica* *Y. pseudotuberculosis*'ten daha fazla görülmektedir (31, 99). *Yersinia* zoonotik enfeksiyon etkenidir ve insanlar rastlantısal konaktır (83). *Yersinia* için optimal üreme sıcaklığı 25-28°C'dir, rutin inkübasyon sıcaklıklarında etken izole edilemeyebilir (100).

Y.enterocolitica iyi pişirilmemiş et, kontamine olmuş gıda, evcil hayvanlarla temas sonucu insanlara bulaşır. Çocuklarda ve sonbahar-kış aylarında daha sık

gözlenmektedir (31). *Y.enterocolitica* bağırsak invazyonu yapar ve terminal ileuma yerleşir, gastroenterit tablosu ek hastalığı olmayan bireylerde bile 1-2 hafta sürebilir. Tanıda kültür kullanılır. Serolojik testler tanıda yardımcıdır ancak çapraz reaksiyona (*Brucella*, *Vibrio*, *Salmonella* gibi) neden olabileceği unutulmamalıdır (31, 101). *Y.enterocolitica*'nın neden olduğu gastroenterit tablosunda hastalık kendini sınırlamakta, antibiyotik tedavisi gerekmemektedir. Sepsis ve ekstraintestinal komplikasyonların görüldüğü durumlarda antibiyotik tedavisi gerekmektedir (31, 83).

2.6.5. *Vibrio spp.*

İnsan enfeksiyonlarından en sık izole edilen *Vibrio* türleri; *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *Vibrio vulnificus*'dur. Kontamine gıda (öz. deniz ürünleri) tüketiminin bir sonucu olarak insanlarda gıda kaynaklı enfeksiyonların yaygın nedenleri arasındadır. *Vibrionaceae* ailesi içerisinde yer alan, gram-negatif, oksidaz pozitif, fakültatif anaerop mikroorganizmalardır.

Su ekosistemlerinin doğal bir sakini olan *V.cholerae* kolera salgınlarına ve yaşamı tehdit eden ishallere neden olur. Yaptığı enfeksiyon genellikle kusmanın eşlik ettiği ve hipovolemik şok ve metabolik asidoza ilerleyebilen hızlı dehidratasyonla kendini gösterir (102). Bu patojenin 200'den fazla somatik (O) antijen serogrubu bulunmakta, bunlar içerisinde O1 ve O139 kolera salgınlarına neden olmaktadır. O1 ve O139 serogruplarının dışındakiler hafif veya belirsiz sporadik ishale ve ayrıca sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *V.cholerae* O1 serogrubunun, klasik ve El Tor olmak üzere iki biyotipi vardır ve her ikisi de ayrı ayrı Ogawa veya Inaba olarak serotiplendirilebilir. Diğer toksijenik *V.cholerae* serogrup O139, 1992 yılında Hindistan'da ortaya çıkmış ve buradan diğer Asya ülkelerine yayılmıştır (103). Kolera, su kaynaklı hastalık riski yüksek olan Sahra Altı Afrika gibi sanitasyon ve hijyen altyapılarının zayıf olduğu dünya bölgelerinde sık görülmektedir (104). Gelişmiş ülkelerde sporadik vakalar görülür. *V.cholerae* kontamine su ve gıdalarla insanlara bulaşır. Yağışlı mevsimlerde görülme sıklığı artmaktadır (105). Beş yaş altı çocuklarda daha sık gözlenmektedir (106). Hijyen ve sağlık hizmetlerinde sorunlar olan, doğal afetlerin görüldüğü toplumlarda büyük salgınlara neden olabilmektedir (107). Ağrısız, kokusuz, pirinç suyu görünümünde ve hızlı elektrolit kaybına neden olan ishal tablosu yapar (83, 105). Hızlı tanı için karanlık alan mikroskopisi yapılır, spesifik antikor eklenmesi sonucu hareket kaybı ile tanı konabilir (108). Dışkı ya da kusmuk kültürü ile mikroorganizma izole edilebilir. Hızlı antijen saptayan testler ve moleküler yöntemlerde tanıda kullanılabilir (109).

Dışkı ya da kusmuk örneklerinden yapılan gram boyamanın tanıda önemli bir yeri vardır. Gram yaymada fazla miktarlarda görülen vibriyolar kolera yönünden anlamlı bir sonuç olarak değerlendirilir.

V.parahaemolyticus kontamine deniz ürünleriyle insanlara bulaşıp genellikle akut gastroenterit tablosuna neden olan somatik (O) ve kapsüler (K) antijenleri içeren kapsül üreten gram-negatif halofilik bir bakteridir (110). Deniz ürünleriyle temas sonucu yara enfeksiyonları, bakteriyemi gözlenebilir. Ani başlangıçlı ishal (kanlı ishal gözlenebilir), karında kramp tarzı ağrı, bulantı-kusmaya neden olur (111). *V.parahaemolyticus*, Japonya, ABD ve dünyanın diğer bazı bölgelerinde deniz ürünleriyle ilişkili gastroenteritin önde gelen etkenlerinden biri haline gelmiştir (112).

Vibrio vulnificus, dünya çapında deniz ürünleriyle ilişkili ölümlerin çoğundan sorumlu olan ölümcül, fırsatçı bir insan patojenidir. Çoklu ilaç direnci gösterebilen *V.vulnificus* enfeksiyonu, potansiyel olarak amputasyon gerektiren ciddi yara enfeksiyonlarına veya duyarlı kişilerde sepsise yol açabileceğinden ölümcül olabilir (113).

2.6.6. *Aeromonas spp.*

Aeromonas cinsi *Aeromonadaceae* familyasına ait, su ortamlarında yaygın olarak bulunan gram-negatif bakteriler olup bazı türler insanlarda, balıklarda ve suda yaşayan diğer hayvanlarda hastalığa neden olabilmektedirler. Günümüzde, 1943'ten beri tanımlanmış olan 36 türden oluşan bu bakteriler su çevrelerinin dışında diğer birçok habitat ve gıda ürünlerinden izole edilmektedir (114). İnsan enfeksiyonlarından sorumlu tutulan türlerin başında *A. caviae*, *A. veronii*, *A. dhakensis* ve *A. hydrophila* gelmektedir.

Aeromonas cinsi bakteriler gastroenterit, bakteriyemi ve yara enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Enfeksiyonlardan genellikle başka bakterilerle birlikte izole edilirler. *Aeromonas* kolera benzeri ishal tablosuna neden olur klinik daha hafif seyirlidir. Hastalarda mide bulantısı, kusma, ateş ve karın krampları görülebilmektedir. İnvazyon yeteneğine sahip olan türlerde kanlı ishal tablosu gözlenebilir. Kontamine su ve besinlerle bulaş gözlenir; deniz ürünlerinin yenmesi bulaşa neden olmaz. Çocuklarda yetişkinlere göre daha ağır seyirli ishal tablosuna neden olur. Rutin dışkı kültürlerinde tanımlanmayabilir klinik şüphede laboratuvara bilgi verilmelidir. Kendini sınırlayan klinik tablolara neden olur. Şiddetli sepsisemi olan immün baskılanmış bireylerde erken tanı ve tedavi gereklidir (83, 115)

Aeromonas'ın neden olduğu gastroenteritin, Tayvan, Nijerya, İspanya gibi ÷lkelerde başlıca pediyatrik olgularda ortaya çıkan bir sorun olduğu ve Aeromonas cinsinin Campylobacter ve Salmonella gibi bir insan enteropatojeni olarak kabul edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (114).

2.6.7. Clostridium difficile ve antibiyotikle ilişkili ishal

Antibiyotikle ilişkili ishal, antibiyotik kullanımı sonrası birkaç saatten 6-8 haftaya kadar olan süre içinde gözlenebilen ve başka bir etiyolojik neden bulunamayan ishaller olarak tanımlanmıştır (116, 117). Antibiyotikle ilişkili ishal iki mekanizma ile meydana gelmektedir. Kullanılan antibiyotik bağırsak mikrobiyotasını bozup patojen mikroorganizmaların çoğalmasına neden olur. Antibiyotikle ilişkili ishal oluşumuna neden olan diğerk mekanizma ise mikrobiyotada metabolik aktivitenin bozulması sonucu osmotik ishal tablosunun oluşmasıdır (118). Zorunlu anaerob, sporlu gram-pozitif bir basil olan *Clostridium difficile* (*C.difficile*), antibiyotik ilişkili ishal ve kolit nedenleri arasında ilk sıralarda bulunmaktadır (119).

C.difficile ile ilişkili ishal/kolite neden olan antibakteriyel ilaçlar klindamisin, sefalosporinler, ampisilin, amoksisilin ve diğerk penisilinlerdir (120). Hafif seyirli ishalden pseudomembranöz kolite kadar değışebilen klinikte semptomlara neden olabilir (31).

C. difficile kolon mikrobiyotasının antibiyotiklerle bozulması sonucu hastalık tablosuna neden olur (121). Toksin üreten *C.difficile* antibiyotikle ilişkili ishal etiyolojisinde en sık izole edilen türlerdir. Toksin A enterotoksin, toksin B sitotoksindir. Her iki toksin etkisiyle kanama, nekroz ve enflamasyon oluşur (73). Dışkı örneklerinde *C.difficile* toksinlerinin gösterilmesiyle tanı konur. Doku kültüründe toksin B'nin sitotoksik etkisinin saptanması, ELISA ile toksin saptanması ve PCR yöntemi ile toksin üreten gen tespiti tanıda kullanılabilir (31, 122). Tedavide hastanın kullandığı antibiyotikler kesilir ve destek tedavisi uygulanır. Antibiyotik kesilmesine rağmen ishalin devam ettiği, ağır kolit kliniğinin olduğu vakalarda antibiyotik tedavisi verilebilir (31, 123).

Bakteriyel gastroenterit etkenleri, bulaş yolu, klinik, direkt mikroskopi incelemesi ve antibiyotik gerekliliği aşağıda gösterilmiştir. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4. Bakteriyel gastroenteritlerin özellikleri

Mikroorganizma	Dışkının görünümü	Mikrobiyolojik tanı
Salmonella	Mukuslu /sulu ishal	Direkt bakı: Az lökosit, eritrosit, hareketli basil Kültür: MacConkey, Eosin Metilen Blue agar (EMB), Salmonella-Shigella agar, Selenit F
Shigella	Dizanterik ishal; kanlı, mukuslu	Direkt bakı: Bol lökosit, eritrosit, hareketsiz basil Kültür: MacConkey, EMB, SS, Selenit F
Campylobacter	Sulu ishal (değişken form)	Direkt bakı: Lökosit, eritrosit, hareketli kıvrık basil Kültür: Campbap, Campylobacter besiyeri (mikroaerofilik ortam, 42 °C üreme)
<i>Y. enterocolitica</i>	Sulu / kanlı ishal	Direkt bakı: Lökosit, eritrosit Kültür: Sefsulodin-Irgasan-Novobiyosin (CIN) agar, soğukta zenginleştirme besiyeri
ETEC EHEC	Sulu ishal, Kansız ishal -hemorajik kolit	Direkt bakı: Lökosit yok/az Direkt bakı: Eritrosit Kültür: Sorbitollü MacConkey agar (O157:H7)
EPEC	Sulu ishal	Direkt bakı: Lökosit yok/az
EAEC	Bol sulu ishal	Direkt bakı: Lökosit
EIEC	Kanlı ishal	Direkt bakı: Bol lökosit, eritrosit
<i>V. cholera</i>	Pirinç suyu ishal	Direkt bakı: Lökosit yok/az Kültür: Tiyosülfat sitrat safra tuzlu sukroz agar (TCBS) Alkali peptonlu su (APS)
<i>V.parahemoliticus</i>	Sulu mukuslu ishal	Direkt bakı: Lökosit
<i>Aeromonas spp.</i>	Asemptomatik/ kanlı ishal	Direkt bakı: Lökosit yok/az /eritrosit
<i>S. aureus</i>	Akut ve mukuslu ishal	Direkt bakı: Lökosit yok/az
<i>B. cereus</i>	Akut ve mukuslu ishal	Direkt bakı: Lökosit yok/az
<i>C. perfringens</i>	Akut ve mukuslu ishal	Direkt bakı: Lökosit yok/az
<i>C. botulinum</i>	Akut ve mukuslu ishal	Direkt bakı: Lökosit yok/az
<i>C. difficile</i>	Sulu/mukoid, yeşil renkli, kötü kokulu/ kanlı	Direkt bakı: Lökosit, eritrosit Toksin araştırma (ELISA, PCR, nötralizasyon testleri gibi)

2.7. Paraziter gastroenteritler

Gastrointestinal sistemin paraziter enfeksiyonlarının klinik belirtileri ve seyri parazitozun süresi ve parazitlerin yükü ve ayrıca çeşitli konak faktörlerine bağlı olarak değişmektedir (124). Parazitler, immün sistemi baskılanmış konaklarda genellikle daha şiddetli hastalığa neden olurlar. Paraziter gastroenterit etkeni olarak *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* ve *Cryptosporidium* ön plana çıkan protozoonlardır. Helmintlerden *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* ve *Taenia* gibi kozmopolit ve kancalı kurtlar, *Strongyloides stercoralis* ve *Schistosoma mansoni* gibi tropikal helmintik hastalıklar ishale neden olabilmektedir (125). Ayrıca *Trichinella spiralis*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Capillaria philippinensis* gibi helmintlerin de ishale neden olduğu bilinmektedir (126).

2.7.1. *Giardia lamblia*

G. lamblia önceden *G. intestinalis*, *G. duodenalis* olarak bilinen dünya çapında yaygın olarak insanlarda ve diğer memelilerde ishale neden olan kamçılı tek hücreli ökaryotik bir protozoondur. *G. lamblia* invaziv olmayan, kontamine sularda kistlerin yutulmasıyla fekal-oral bulaşabilen protozoondur (127). Epitel hücrelerine yapışan trofozoidler fonksiyonel bozukluklara neden olup akut diyare ve emilim bozukluğu tablosuna neden olabilir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere sebep olup enfeksiyon oluşumuna ve diğer mikroorganizmaların enfektivitesinde değişikliklere yol açabilirler (128, 129).

Giardia kist ve trofozoit formları olan bir protozoondur ve kistlerinin sindirim yoluyla alınması sonucu ortaya çıkan enfeksiyonlar tüm dünyaya yayılmıştır. Riskli popülasyon bebekler, küçük çocuklar, bağışıklığı baskılanmış ve kistik fibrozisli bireylerdir. Sporadik vakalara ve salgınlara neden olabilirler (130). Gelişmekte olan, sağlık şartlarının ve hijyen koşullarının kötü olduğu ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda *giardia* enfeksiyonları daha sık gözlenir (131, 132).

Hastalığın kliniğinde ishal, kötü kokulu yağlı dışkılama, kilo kaybı, halsizlik, mide bulantısı sıklıkla gözlenir (133). Tanıda antijen tespiti, nükleik asit saptanması ve direkt dışkı mikroskopisi kullanılır. Dışkı mikroskopisinde *giardia* trofozoit ve kistleri aranır, inflamatuvar hücrelere genellikle rastlanmaz (134).

Asemptomatik ve hafif semptomları olan vakalarda destek tedavisi uygulanır; ancak enfeksiyon yayılımının engellenmesi için antimikrobiyal tedavide önerilmektedir. Ağır semptomları olan vakalarda destek tedavisi ile antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır (135).

2.7.2. *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica (*E. histolytica*) kist ve trofozoit formu bulunan intestinal ve ekstraintestinal klinik tablolara neden olabilen bir protozoondur. Amipli dizanteri ve ekstraintestinal enfeksiyon tablolarına neden olabilir; ancak çoğu enfeksiyon asemptomatiktir (136). Hijyen koşullarının ve sosyoekonomik durumun kötü olduğu ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülen vakalarda genellikle göçmenler sorumludur (137). Konak direnci (steroid kullanımı, infant ve gebeler) ve parazit virulansı enfeksiyon oluşumunda önemli etkenlerdir (31). *E. histolytica* dört çekirdekli olgun kist formuyla bulaşır, trofozoit formu invaziv enfeksiyonlardan sorumludur. Kontamine yiyecek ve su ile fekal-oral bulaş meydana gelir (138). Küçük çocuklarda klinik tablo daha ağır seyredebilir. İshal, karın ağrısı, tenezm ile makroskobik kanlı dizanterik dışkı görülür (139).

E. histolytica tanısı gaita mikroskopisinde kist ya da trofozoitlerinin gösterilmesi ile konur. Dışkı mikroskopisinde lökosit ve *E. dispar* gibi apatojen amiplerin *E. histolytica*'ya benzetilmesiyle yanlış tanı konabilir. ELISA ve PCR yöntemleri ile *E. histolytica*'ya özgü antijen tanımlanması yapılır (83). Dışkı mikroskopisinde eritrosit fagosite etmiş *E. histolytica* trofozoitlerinin görülmesi tanı için yeterli görülmektedir (140). Amebiyaz bildirimi zorunlu bir hastalık olup, invaziv hastalık oluşturduğu ve aile içi yayılımın önlenmesi için asemptomatik hastaların bile tedavi edilmesi önerilmektedir (136).

2.7.3. *Cryptosporidium spp.*

Cryptosporidium spp., insanları, insan olmayan primatları ve geviş getirenler dâhil evcil hayvanları enfekte eden yaygın bir gastrointestinal parazittir. Bu protozoan, insanlarda ve hayvanlarda, özellikle ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve düşük gelirli ortamlardaki küçük çocuklarda önemli morbidite ve mortalite ile ishal hastalığının önemli bir nedenidir (141). Direkt insandan insana veya hayvandan insana (zoonotik olarak) temas yoluyla veya dolaylı olarak kontamine su ve yiyeceklerin sindirim yoluyla alınması yoluyla bulaşırlar. Bugüne kadar yaklaşık 40 *cryptosporidium* türü tanımlanmış olup bunlar arasında insan olmayan primatlarda da tespit edilen *Cryptosporidium hominis* ve *Cryptosporidium parvum* insanları enfekte eden yaygın türlerdir (142). Parazitin tanısında günümüzde kullanılan birçok tanı tekniğinden mikroskopi, kopro-antijen tespiti (immünoassay, immünofloresan testi ve immünokromatografi testleri), serolojik testler ve nükleik asit amplifikasyon yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (143).

2.7.4. Helmintler

Enterik helmintlerin konakçısı olduğu bireylerin gastrointestinal sistemi üzerindeki etkileri hakkında yeterli bilgiye sahip olunmasına rağmen; hangi helmintin kesinlikle ishale neden olduğu konusunda çok az bilgi bulunmaktadır. Ancak helmintlerin nematod, sestod ve trematod gruplarından *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris trichiura*, *Capillaria philippinensis*, *Taenia Strongyloides stercoralis* ve *Schistosoma mansoni* gibi çeşitli parazitlerin ishale ilişkilendirildiği görülmüştür.

2.7.5. Funguslar

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının insidansı, gastrointestinal sistem de dâhil olmak üzere bağışıklığı baskılanmış hastalarda son yıllarda artma eğilimindedir. Gastrointestinal mantar enfeksiyonlarının belirti ve semptomları arasında ishal, kusma, melena (kan içeren koyu yapışkan dışkı), kanama, karın ağrısı ve ateş bulunur (144). Gastrointestinal florada başta *C. albicans* olmak üzere çeşitli fungusların artışına bağlı olarak ishal gelişebilmektedir (145). Diyareye neden olan funguslar içinde *Microsporidium* cinsinin diğerlerine göre daha önem arz ettiği görülmektedir.

Microsporidium'lar, hem omurgalı hem de omurgasız konakçıları enfekte eden; özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda kronik ishale neden olan zorunlu hücre içi fırsatçı parazitik mantarlardır (146). Daha önce "ilkel" protozoa olarak kabul edilen, bu fungusun sporları genellikle yüzey sularında bulunur (147). Tanısında kullanılan mevcut yöntem, bu fungusları tür düzeyinde ayırt etmeyen geleneksel mikroskopiye dayanmaktadır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Onay ve Çalışma Grubu

Erzurum ve yöresinde gastroenterit şikayetleri olan 0-17 yaşlarındaki olguların epidemiyolojik yönden incelenmesini amaçlayan çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.11.2020 tarihli B.30.2.ATA.0.01.00/469 nolu sayı ile onay alındı (Ek-1).

Hastane sisteminden 01 Ocak 2010 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Erzurum ve yöresinde Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesine gastrointestinal şikâyetleri nedeniyle başvuran ve enfektif gastroenterit tanı kodlarından en az biriyle sisteme girişi yapılan 0-17 yaşlarındaki olguların tamamı çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Olguların çalışmaya kabul edilme ölçütleri

- 18 yaşından küçük olmak;
- Çocuk hastalıkları klinik ve/veya polikliniklerine başvurmuş olmaları
- Hastaneye akut gastrointestinal şikâyetler ile başvurmuş olmaları
- Enfektif gastroenterit tanı kodlarından (diyare ve gastroenterit, kolit ve gastroenterit, bakteriyel bağırsak enfeksiyonları) en az biriyle sisteme girişinin yapılmış olması.

Çalışmamıza 18 yaş ve üstü olgular ve enfektif gastroenterit tanı kodlarından en az biriyle sisteme girişi yapılmayan hastalar dâhil edilmemiştir.

3.3. Verilerin toplanması

Hastane laboratuvar sisteminden hastaların rotavirus antijeni, adenovirus antijeni, *Entamoeba histolytica* antijeni, giardia antijeni, cryptosporidium antijeni, *Clostridium difficile* toxin-A ve B, direkt parazit inceleme, gaita kültürü ve enterik patojen etkenleri (moleküler test) istemleri incelenip kaydedildi. On bir yıllık bir süreyi kapsayan 2010-2020 yıllarında incelenen 51.159 gastroenteritli olguya ait veri ve hasta bilgilerinin toplanmasında "ENLİL Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri" kayıtları kullanılmıştır. Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri'nden gerekli bilgilerin alınması için Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi Başhekimliğine başvuru yapılmış ve olur alınmıştır (Ek-2 ve Ek-3).

3.4. Dışkı örneklerinin toplanması ve laboratuvara gönderilmesi

Tespit edilecek etken ya da etken gruplarına göre örneklerin alınması, taşınması, saklanması farklı yollar izlenmiştir. Taşıma besiyerinde laboratuvara gönderilmeyen, taşıma besiyerine aktarılmış olsa da uygun sıcaklıkta tutulmayıp uzun süre bekletilen ya da laboratuvara 2 saat içinde ulaştırılmayan dışkı örnekleri parazitolojik ya da bakteriyolojik incelemeye alınmadı.

Parazit incelemesi ve toksik megakolon ön tanısı dışında katı şekilli dışkı örnekleri, kuru eküvyonla gönderilen örnekler, tuvalet kâğıdı ile gelen örnekler, deterjan, dezenfektan, su veya idrarla kontamine olan örnekler laboratuvarımıza işlem için kabul edilmedi.

Bakteriyolojik inceleme amacıyla aktif ishal döneminde (hastalığın başladığı ilk 48-72 saat içinde) antibiyotik tedavisi başlanmadan önce dışkı örnekleri geniş ağızlı, vidalı kapaklı, plastik, sızdırmaz, temiz dışkı toplama kaplarına taze olarak alındı. Deterjan, dezenfektan, idrar, su ya da tuvalet kâğıdı ile karışmış örnekler laboratuvara kabul edilmedi. Uygun şekilde alınan taze dışkı örnekleri laboratuvara ulaşınca mikrobiyolojik işlemlere geçildi. 24 saat içinde çalışılacak örnekler 4°C'de muhafaza edildi. *Shigella* şüpheli vakalarda taze dışkı 30 dakika içinde işleme alındı.

Virolojik etkenlerin araştırılması amacıyla hastalığın başlangıcından 48-72 saat sonra deterjan, dezenfektan veya idrarla karıştırılmamış, su geçirmez sızdırmaz temiz ve kuru kaplara alınan taze dışkı örnekleri çalışılincaya kadar dondurulmadan, buzdolabında 4°C'de muhafaza edildi.

Parazitolojik inceleme amacıyla hastalığın ilk günlerinde antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce alınan taze dışkı örnekleri sızdırmaz temiz bir kapta deterjan, dezenfektan, idrar, su, tuvalet kâğıdı ile karıştırılmamış olarak toplandı. Mikroskopik inceleme için 10 gün içinde 3 dışkı örneğinin tercihen ardışık günlerde laboratuvara gönderilmesi; sulu, şekilsiz dışkı örnekleri 30 dk/1 sa içinde; hemen laboratuvara gönderilemeyen örnekler bir kısım dışkıya üç kısım oranında %10 formalin ya da polivinil alkol (PVA) ilave edilerek iyice karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında laboratuvara ulaştırılması önerildi. Laboratuvara gelen örnekler hemen işleme alındı. Hemen işleme alınamayacak olan örnekler dondurulmadan, 1:3 oranında %10 formal/ PVA ilave edilerek ya da 4 °C 'de muhafaza edildi.

3.5. Bakteriyolojik çalışmalar ve sonuçların değerlendirilmesi

Dışkıdan Salmonella ve Shigella bakterilerinin izolasyonu amacıyla MacConkey, koyun kanlı agar ve selenit F buyyonuna ekim yapıldı. Besiyerlerinin hepsi 37°C'de inkübasyona bırakıldı. MacConkey ve kanlı agar besiyerleri 24-48 saat, selenit F buyyonu ise 6-8 saat inkübe edildi ve inkübasyon sonrası selenit F buyyonundan MacConkey agara pasaj yapıldı. İnkübasyonların sonunda üreyen bakteri kolonileri incelendi. MacConkey agarda laktoz negatif şeffaf koloniler Salmonella ve Shigella yönünden incelemeye alındı. TSI agar, triptophanlı buyyon, Simmon'un Sitrat agarı, üreli buyyonda üreme özellikleri, oksidaz ve katalaz test sonuçları ve grup antiserumları ile lam aglütinasyon sonuçlarına göre Salmonella ya da Shigella türlerinin tanısı konuldu. *C.difficile* tanısı için latex aglütinasyon kitleri ile toxin A ve B tesbiti yapıldı. *Campylobacter sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Vibrio sp*, EHEC (shiga toxin 2), *Y.enterocolitica* tanısında moleküler yöntemler (RT-PCR) kullanıldı.

3.6. Virolojik çalışmalar ve sonuçların değerlendirilmesi

Dışkı örneklerinde viral etkenlerin saptanması için immüno-kromatografik ve moleküler yöntemler kullanıldı. Rotavirus ve adenovirus antijen tespiti için dışkı kit içindeki dilüent ile protokole göre süspanse edilip kullanıldı. Pozitif çıkan sonuçlar hastane sistemine antijen pozitifliği olarak raporlandı. Enterik patojen etkenlerinin RT-PCR ile saptanmasında rotavirus ve norovirus RNA tesbiti yarı otomatize sistemlerle elde edildi. Hastane sistemine rotavirus/norovirus pozitifliği olarak raporlandı.

3.7. Parazitolojik çalışmalar ve sonuçların değerlendirilmesi

Dışkının makroskopik incelemesinde kıvam, kan veya mukus varlığı, helmint erişkin ya da segmentleri açısından değerlendirmesi yapıp özellikle patolojik görülen kısımlardan mikroskopik inceleme için nativ-lugol preparatlar hazırlandı. Şüpheli trofozoid, kist, ookist ya da helmint yumurtaları görüldüğünde trikrom ile kalıcı boyama yapıldı ve parazitler tanımlandı.

E.vermicularis tanısı için selofan bant yöntemi ile alınan örnekler mikroskopik olarak incelendi, *E.vermicularis* larva ya da yumurtaları tanımlandı.

E. histolytica, *Giardia* ve *Cryptosporidium* için immüno-kromatografik yöntemle antijen taraması yapıldı. Pozitif örnek sonuçları hastane sistemine antijen

pozitifliği olarak raporlandı. Cryptosporidium antijen pozitif örnekler modifiye EZN yöntemi ile boyanıp ARB+ ookistler görüldü.

3.8. İstatistik Analizleri

İstatistiksel analizler sosyodemografik değişkenler arası ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır. İlk olarak “Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri” kayıtlarından elde edilen hasta bilgileri bilgisayar ortamına aktarıldı. Daha sonra, değişkenlerin analizi SPSS paket programı kullanılarak X^2 (Ki-kare) testi ile gerçekleştirildi ve elde edilen $p < .05$ değerleri istatistiksel açıdan önemli olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Laboratuvarlarımıza 2010-2020 yılları arasında gastroenterit tanısıyla dışkı örnekleri gönderilen, 0-17 yaşlarındaki 51.159 (29.089 erkek/22.070 kız çocuğu) olgunun ortalama yaş + standart sapması 5.41 ± 0.04 yıl (%95 güven aralığı [GA]: 5.37, 5.45) olarak hesaplanmıştır. Olgularda yaş gruplarına göre gastroenterit etkenlerinin görülme oranları Tablo 4.1’de verilmiştir. Olgu yaş grupları bebeklik, ilk çocukluk, ilkokul ve ergenlik dönem yaşları dikkate alınarak dört grup şeklinde düzenlenmiştir. Buna göre, gastroenterit etkenleri yönünden en yüksek pozitiflik ilk çocukluk dönemi (3-6 yaş grubu) ve ardından da ilkokul dönemi (7-11 yaş grubu) çocuklarında gözlenmiş buna karşın bebeklik (0-2 yaş grubu) ve ergenlik (12-17 yaş grubu) dönemindeki olgularda düşük bulunmuştur. Çalışmamızda 3-6 ve 7-11 yaşlarında görülen patojen pozitifliği 0-2 ve 12-17 yaşlarındaki çocuklara göre istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p < .05$); 3-6 ile 7-11 yaş grubuna göre anlamlı bir fark göstermemiştir ($p > .05$). Patojen pozitifliği erkeklerde %5.9; kadınlarda %5.7 olmak üzere toplamda %5.8 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre cinsiyetler arasında patojen pozitifliği istatistiksel olarak da anlamlı bir fark göstermemiştir ($\chi^2=1.0582$; $p = .303633$).

Tablo 4.1. Yaş grupları ve cinsiyetlere göre patojenlerin dağılımı

Yaş (yıl)	Erkek		Kadın		Toplam	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
0-2	539 (5,0)	10177 (95,0)	369 (4,8)	7332 (95,2)	908 (4,9)	17509 (95,1)
3-6	524 (6,7)	7335 (93,3)	413 (7,3)	5217 (92,7)	937 (6,9)	12552 (93,1)
7-11	403 (7,1)	5272 (92,9)	284 (5,8)	4594 (94,2)	687 (6,5)	9866 (93,5)
12-17	260 (5,4)	4579 (94,6)	196 (5,1)	3665 (94,9)	456 (5,2)	8244 (94,8)
Toplam	1726 (5,9)	27363 (94,1)	1262 (5,7)	20808 (94,3)	2988 (5,8)	48171 (94,2)

3-6 ile 0-2 grupları toplam sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=58.09$; $p < .00001$.

3-6 ile 12-18 grupları toplam sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=26.13$; $p < .00001$.

3-6 ile 7-11 grupları toplam sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=1.79$; $p = .180892$.

7-11 ile 0-2 grupları toplam sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=32.18$; $p < .00001$.

7-11 ile 12-18 grupları toplam sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=13.74$; $p = .00021$.

Cinsiyetlerde toplam sonuçlar karşılaştırıldığında: $\chi^2=1.06$; $p = .303633$.

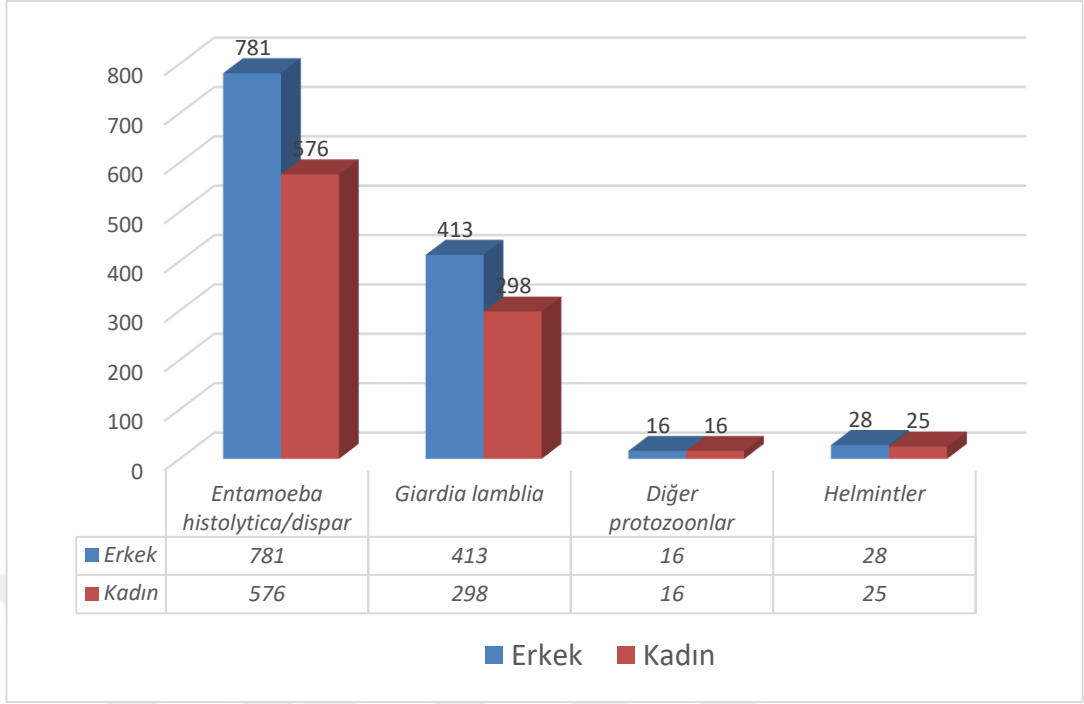
Yöremizde 0-17 yaşlarındaki çocuklarda 2010-2020 yılları arasında tespit edilen gastroenterit etkenleri içinde en yüksek oranda paraziter patojenler tespit edilmiş (öz. *E. histolytica/dispar*, *Giardia lamblia* ve *Ascaris lumbricoides*), izolasyon pozitifliği açısından ikinci sırada viral patojenler (öz. Rotavirus) yer almıştır. Yöremizde bakteriyel gastroenterit etkenleri (*Salmonella spp.*, *Shigella* ve *Campylobacter spp.*) düşük oranlarda tespit edilmiştir. Patojen gruplarına göre gastroenterit etkenlerinin dağılımı Tablo 4.2’de verilmiştir. Bu tablonun sonuçları dikkate alındığında paraziter etkenler %72.1 (2.153), viral etkenler %25.8 (771) ve bakteriyel etkenler %2.1 (64) oranlarında tespit edilmiştir. Bütün olgular dikkate alındığında izolasyon oranları paraziter patojenler için %4.2, viral patojenler için %1.5 ve bakteriyel patojenler için %0.1 olduğu görülmüştür. Laboratuvarlarımızda viral patojenler 2014 yılından itibaren düzenli olarak araştırılmaya başlanmıştır. Bu nedenle 2014-2020 arası incelenen olgu sayısı (24.429) dikkate alındığında paraziter etkenler 827 (%3.4), viral etkenler 771 (%3.2) ve bakteriyel etkenler 39 (%0.2) oranlarında görüldüğü ancak patojen grupları arasındaki pozitiflik sıralamasının değişmediği anlaşılmıştır.

Patojen gruplarında cinsiyetlere göre gastroenterit etkenlerinin dağılımları ise Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’te verilmiştir. Şekil 4.1’de görüldüğü gibi gerek protozoonlar gerekse helmintler erkek olgularda daha yüksek sayılarda izole edilmiştir. Şekil 4.2’de, yine rotavirus ve adenovirus yönünden erkek olguların daha yüksek olarak pozitif olduğu görülmektedir. Şekil 4.3 incelendiğinde ise bakteriyel patojenler arasında sadece *Shigella spp* açısından erkek çocuklarda pozitiflik yüksek bulunduğu, *Salmonella spp* yönünden cinsiyetler arasında önemli bir farkın olmadığı ve *Campylobacter spp* yönünden ise bir eşitliğin olduğu görülmektedir.

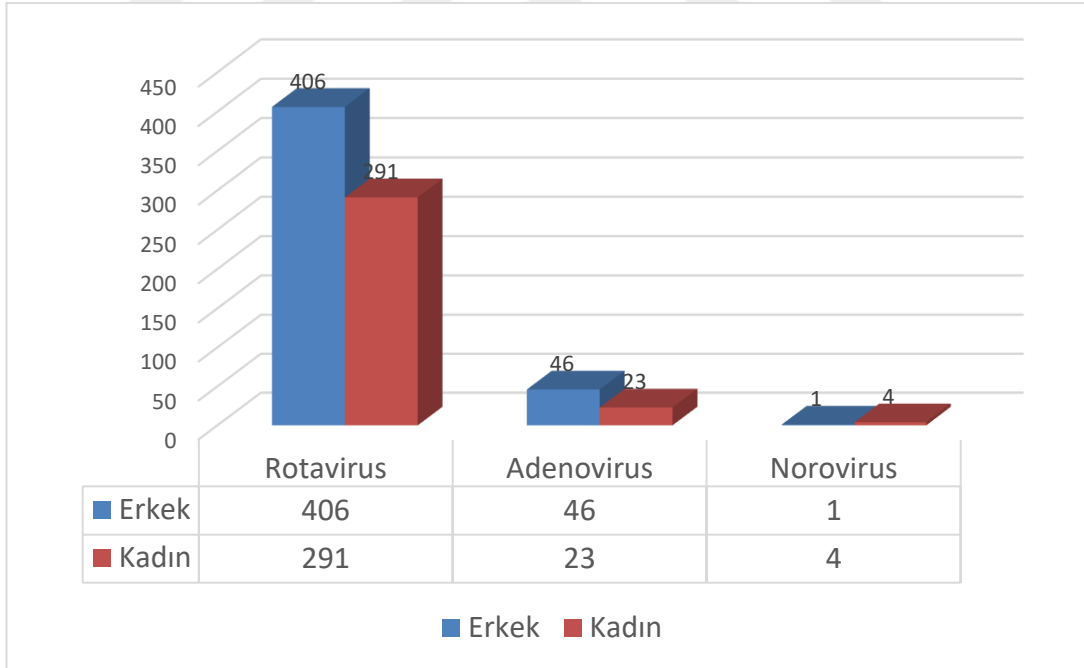
Tablo 4.2. Patojen gruplarına göre gastroenterit etkenlerinin dağılımı

Patojen grupları	Pozitif Sayı	%*
Parazitler		
A. Protozoonlar		
<i>E. histolytica/dispar</i>	1357	45.41
<i>Giardia lamblia</i>	711	23.80
<i>Blastocystis hominis</i>	20	0.67
<i>Trichomonas hominis</i>	5	0.17
<i>Chilomastix mesnili</i>	4	0.13
<i>Balantidium coli</i>	1	0.03
<i>Cryptosporidium spp</i>	1	0.03
<i>Dientamoeba fragilis</i>	1	0.03
Toplam	2100	70.28
B. Helmintler		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	21	0.70
<i>Taenia spp.</i>	19	0.64
<i>Hymenolepis spp</i>	11	0.37
<i>Enterobius vermicularis</i>	2	0.07
Toplam	53	1.77
Viruslar		
Rotavirus	697	23.33
Adenovirus	69	2.31
Norovirus	5	0.17
Toplam	771	25.80
Bakteriler		
<i>Salmonella spp.</i>	33	1.10
<i>Shigella spp.</i>	25	0.84
<i>Campylobacter spp</i>	6	0.20
Toplam	64	2.14
Genel toplam	2988	100.00

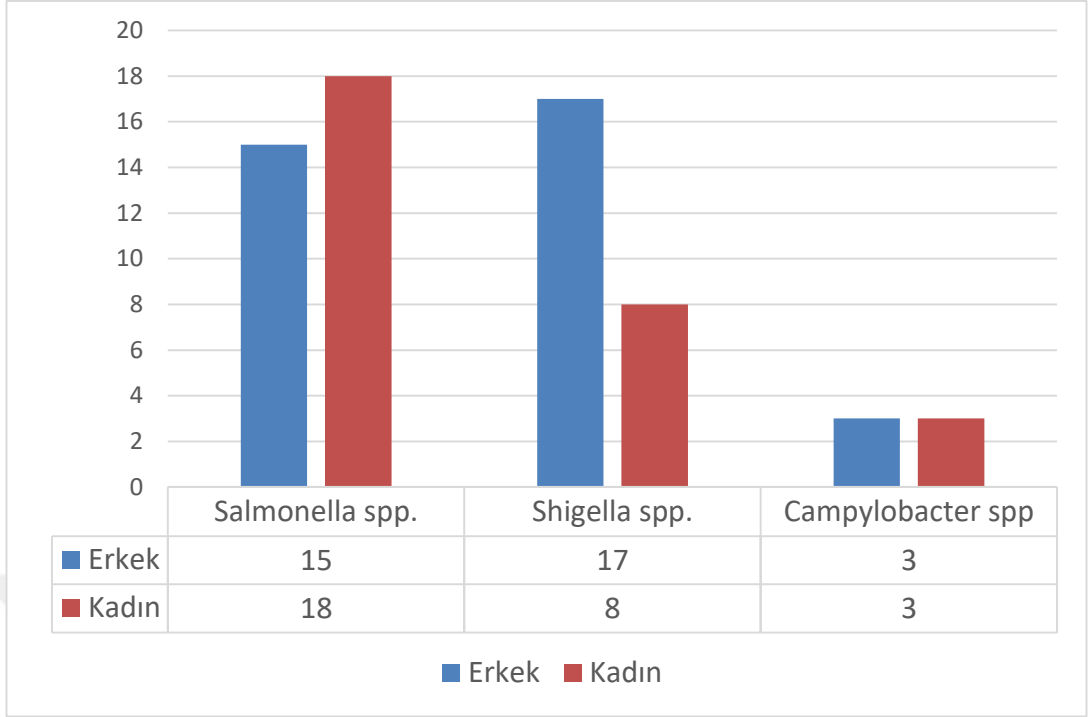
* Patojen pozitif toplam sayı (2988) dikkate alınarak saptanmıştır.



Şekil 4.1. Paraziter patojenlerin cinsiyetlere göre dağılımı



Şekil 4.2. Viral patojenlerin cinsiyetlere göre dağılımı



Şekil 4.3. Bakteriyel patojenlerin cinsiyetlere göre dağılımı

Gastroenteritli 51.159 olgunun 20 (%0.04)'ünde ikili patojenin varlığı (koenfeksiyon) tespit edilmiştir. Koenfeksiyonlarda en sık gözlenen patojenin viral etkenlerden Rotavirus; protozoal etkenlerden *Giardia lamblia* olduğu görülmüştür. Kombinasyonlara dâhil olan diğer organizmalar arasında paraziter (protozoon ve helmint) etkenlerden *E. histolytica/dispar*, *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides* ve *Blastocystis hominis* yer almıştır. Gastroenteritlilerde gözlenen kombine enfeksiyonların dağılımı Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.3. Gastroenteritlilerde gözlenen kombine enfeksiyonlar

Patojen kombinasyonları	Sayı
<i>Giardia lamblia</i> + Rotavirus	8
<i>E. histolytica/dispar</i> + Rotavirus	6
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Hymenolepis nana</i>	3
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Ascaris lumbricoides</i>	1
<i>Giardia lamblia</i> + <i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Hymenolepis nana</i> + <i>Ascaris lumbricoides</i>	1
Toplam	20

Tablo 4.7’de gastroenterit etkenlerinin klinik ve polikliniklere göre dağılımı verilmiştir. Patojen pozitif örneklerin 431 (%85.6)’i kliniklerden, 2.557 (%14.4)’si ise polikliniklerden gönderilmiştir. Polikliniklerden gelen örneklerin 36.880’inin, kliniklerden gelen örneklerin 11.290’ının negatif olduğu dikkate alındığında istatistiksel açıdan bu iki gruptaki etken pozitifliğinin poliklinik lehine anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=129.4032$; $p < .00001$).

Tablo 4.4. Klinik ve polikliniklere göre patojenlerin dağılımı

Patojenler	Klinik		Poliklinik	
	Sayı	%	Sayı	%
<i>E. histolytica/dispar</i>	187	13.8	1170	86.2
<i>Giardia lamblia</i>	83	11.7	628	88.3
Rotavirus	94	13.5	603	86.5
Adenovirus	11	15.9	58	84.1
<i>Salmonella spp.</i>	15	45.5	18	54.5
<i>Shigella spp.</i>	19	76.0	6	24.0
<i>Ascaris lumbricoides</i>	4	19.0	17	81.0
<i>Blastocystis hominis</i>	4	20.0	16	80.0
<i>Taenia spp.</i>	3	15.8	16	84.2
<i>Hymenolepis spp.</i>	1	9.1	10	90.9
<i>Campylobacter spp</i>	2	33.3	4	66.7
Norovirus	3	60.0	2	40.0
<i>Trichomonas hominis</i>	2	40.0	3	60.0
<i>Chilomastix mesnili</i>	2	50.0	2	50.0
<i>E. vermicularis</i>	0	0.0	2	100.0
<i>Balantidium coli</i>	0	0.0	1	100.0
<i>Cryptosporidium spp</i>	1	100.0	0	0.0
<i>Dientamoeba fragilis</i>	0	0.0	1	100.0
Pozitif toplam	431	14.4	2557	85.6
Negatif toplam	11290	23.4	36880	76.6

Covid-19 pandemisi nedeniyle 2019 ve 2020 yıllarında laboratuvarımıza gelen kültür ve parazit istem sayısında büyük bir düşüş olmuş; 2018 yılı verilerinin bir kısmının alınmasında sorunlar yaşanmıştır. Gastroenterit etkenlerinin yıllara göre dağılımları Tablo 4.8’de verilmiştir. Tabloyu incelediğimizde, yıllar içinde

gastroenterit olgularının sayısında düzenli bir artış ya da düşüş olduğunu söylemek mümkün olmamaktadır. 2018-2020 yıllarını dikkate almadığımızda, patojen pozitiflik oranının en fazla olduğu yıl 2016, ardından sırasıyla 2015, 2017, 2010, 2011, 2014 ve 2013 yıllarının geldiği görülmüştür.

Tablo 4.5. Yıllara göre patojenlerin dağılımı

Yıllar	Toplam n	Pozitif Sayı	%	Negatif Sayı	%
2010	7441	458	6.2	6983	93.8
2011	6055	364	6.0	5691	94.0
2012	6799	295	4.3	6504	95.7
2013	6437	234	3.6	6203	96.4
2014	9017	522	5.8	8495	94.2
2015	4799	366	7.6	4433	92.4
2016	4579	354	7.7	4225	92.3
2017	3581	232	6.5	3349	93.5
2018	437	118	27.0	319	73.0
2019	1425	27	1.9	1398	98.1
2020	589	18	3.1	571	96.9
Toplam	51159	2988	5.8	48171	94.2

Mevsimlere göre gastroenterit etkenlerinin dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir. Erzurum'da gastroenterit etken tespit oranlarının en sık gözlemlendiği mevsimler sırasıyla kış, ilkbahar, sonbahar ve yaz olduğu görülmüştür. Kışın tespit edilen patojen oranı ile yazın tespit edilen patojen oranıyla karşılaştırıldığında kışın tespit edilenlerde gözlenen pozitifliğin istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($\chi^2= 12.8329$; $p = .005012$, SD: 3).

Tablo 4.6. Mevsimlere göre gastroenterit etken pozitifliği

	Toplam	Pozitif		Negatif	
Mevsimler	n	Sayı	%	Sayı	%
İlkbahar	11488	704	6.1	10784	93.9
Yaz	15092	798	5.3	14294	94.7
Sonbahar	13871	822	5.9	13049	94.1
Kış	10708	664	6.2	10044	93.8
Toplam	51159	2988	5.8	48171	94.2

Gastroenterit etken pozitifliğinin aylara göre dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir. En yüksek etken pozitiflik oranının sırasıyla şubat, ekim, aralık, mayıs ve mart aylarında; en düşük etken pozitiflik oranının ise haziran ve temmuz, ağustos ve kasım aylarında saptandığı anlaşılmaktadır.

Tablo 4.7. Aylara göre gastroenterit etken pozitifliği

	Toplam	Pozitif		Negatif	
	n	Sayı	%	Sayı	%
Ocak	3606	201	5.6	3405	94.4
Şubat	3403	229	6.7	3174	93.3
Mart	4172	258	6.2	3914	93.8
Nisan	3671	215	5.9	3456	94.1
Mayıs	3645	231	6.3	3414	93.7
Haziran	3672	183	5.0	3489	95.0
Temmuz	4705	243	5.2	4462	94.8
Ağustos	6715	372	5.5	6343	94.5
Eylül	6067	349	5.8	5718	94.2
Ekim	4396	285	6.5	4111	93.5
Kasım	3408	188	5.5	3220	94.5
Aralık	3699	234	6.3	3465	93.7
TOPLAM	51159	2988	5.8	48171	94.2

2010-2020 yılları arasında Erzurum ve yöresinde yaptığımız çalışmamızda 11 yıllık sürecin retrospektif olarak taranması sonucu elde edilen verilerde direkt parazit incelemesi yapan personelin deneyimi, kliniklerde tanı kodlarının kullanım

uygunluğu, AGE semptomları olan hastaların hastaneye başvurma durumu ve başvuru zamanı, dışkı örneklerinin laboratuvara uygun gönderimi ve incelenmesi istatistiksel sonuçlarımızı etkileyen faktörlerdir.



5. TARTIŞMA

AGE'ler çocukluk çağı (özellikle 5 yaş altı) morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. 2016 yılındaki Küresel Sağlık Veri Değişimine göre ishal tüm yaşlar arasında sekizinci, 5 yaşından küçük çocuklar arasında beşinci ölüm nedeni olarak bulunmuştur (148). Gelişmekte olan ülkelerde gastroenteritlerin risk faktörleri arasında yetersiz beslenme, kirli su, sanitasyon eksikliği ilk sırayı almaktadır. Bu enfeksiyonlar sadece gelişmekte olan ülkelerin bir sorunu olmayıp endüstrileşmiş ülkelerde de mücadele edilen önemli sorunsal hastalıklar arasındadır. En gelişmiş ülkelerde bile bu enfeksiyonlar acil servislere başvuru sıklığını arttırmakta, uzun süreli hastane yatışlarına neden olmakta ve bunların sonucu olarak da toplum ve aileye yüksek ekonomik maliyetlere yol açmaktadır (149).

AGE'si ve dehidratasyonu olan hastalarda tedavi hızlı, kolay ve ucuz yapılabilir. Ancak sağlık kuruluşlarında gereksiz tıbbi müdahaleler sıklıkla uygulanabilmektedir. Bu tür olumsuzlukların önüne geçilebilmesi ve hızlı tanı için mikrobiyolojik inceleme sonuçlarına göre tedavi düzenlemelerinin yapılması önerilmektedir (149).

AGE enfektif ya da non enfektif nedenlerle ortaya çıkabilen gastrointestinal sistem hastalığıdır. Enfeksiyon kaynakları viral, bakteriyel ya da parazitik olabilir (150). Mikrobiyolojik incelemeler bu enfeksiyon kaynaklarına göre farklı yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Çalışmamızda Erzurum ve çevresinden gastroenterit şikayetleriyle Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesine 2010-2020 yılları içinde başvuran 18 yaşından küçük hastalardan alınan 51.159 dışkı örneğinin sonucu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru mevsim, tespit edilen patojenin ayaktan ya da yatarak tedavi edilme durumu açısından; epidemiyolojik veri kazanımı ve yeni hastane başvuranlarında tanı-tedavinin daha hızlı ve doğru düzenlenebilmesine katkı sunulması amacıyla incelendi.

Çalışmamızda 18 yaş altı çocukların özellikle ilk çocukluk dönemi ve ilkokul dönemini kapsayan 3-11 yaşlarında olanlarda gastroenterit etkenleri yönünden en yüksek pozitiflik oranlarına sahip olduğu; 0-2 ve 12-17 yaşlarındaki çocuklarda ise patojen tespit oranının düşük olduğu görülmüştür. Bu durum 0-2 yaşlarındaki bebeklerin anne sütüyle beslenmeleri ve enfeksiyon ajanlarının rezervuarı konumundaki dış ortamla ilişkilerinin olmamaları ve ergenlik dönemini kapsayan 12-17 yaşlarında ise immün sistemleri gelişmiş çocukların enfeksiyonlara karşı dirençli

hale gelmeleri ile açıklanabilir. Ara dönem olan 7-11 yaşlarında geçirilen enfeksiyonlar immün sistemi uyarmakta, antikor oluşumuna neden olmakta ve daha sonraki yaşlarda enfeksiyona yakalanma riskini düşürmektedir. Çalışma sonuçlarının klasik bir bilgiyi teyit eder bir nitelik taşıdığı görülmüştür.

Erzurum ve yöresinde en sık gözlenen gastroenterit etkenlerinin sırasıyla parazitlerden *E. histolytica/dispar*, *Giardia lamblia*, viruslardan *Rotavirus*, Adenovirus ve bakterilerden *Salmonella* ve *Shigella* olduğu görülmüştür. Çalışmamızda paraziter gastroenteritler %72.1, viral gastroenteritler %25.8 ve bakteriyel gastroenteritler %2.1 olarak bulunmuştur. Toplamda %57.8/%42.2 olan erkek/kız çocuğu patojen pozitifliği oranları paraziter etkenler yönünden %57.5/42.5; viral etkenler yönünden %58.8/41.2 ve bakteriyel etkenler yönünden %54.7/45.3 olarak tespit edilmiştir. Patojen gruplarının görülme oranları çalışmadan çalışmaya başka bir deyişle bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Ancak çalışmamızda, diğer çalışmaların büyük bir kısmında erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla daha yüksek pozitifliğin görüldüğü sonucuyla uyumlu bir sonuç alınmıştır.

Erzurum ve yöresinde gastroenteritli olguların %0,04'ünde koenfeksiyon tespit edilmiş; koenfeksiyonlarda en sık gözlenen patojenin viral etkenlerden rotavirus; protozoal etkenlerden *Giardia lamblia* olduğu görülmüştür. Yöremizde gastroenterit koenfeksiyonlarının oranı nispeten düşük olsa da koenfeksiyon bildiren diğer çalışmalarla rotavirusların dâhil olduğu koenfeksiyonların ilk sırada yer aldığı ortak kanaatine ulaşıldığı görülmektedir.

Çalışmamızda polikliniklerden gelen örneklerden elde edilen pozitifliğin (%85.6) kliniklerdeki göre (%14.4) anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar Erzurum ve yöresinde gastroenteritlerin toplumda kazanılma oranının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. 2010-2020 yıllarını kapsayan çalışmamızda yıllar içinde gastroenterit olgularının sayısında düzenli bir artış ya da düşüş gözlenmemiştir. Yıllar içinde gastroenterit etkenlerinin dağılım eğiliminin tespit edilmesinde Covid-19 pandemisi nedeniyle 2019 ve 2020 yıllarında hastanemizde kültür ve parazit istem sayılarının dramatik bir düşüş göstermesi ve 2018 yılı verilerinin tamamına ulaşılmaması önemli bir rol oynamıştır. Sert kara iklimine sahip Erzurum ve yöresinde en yüksek etken izolasyon pozitifliğinin soğuk ve karlı hava koşullarının yaşandığı kış, en düşük etken izolasyon pozitifliğinin ise yaz mevsiminde görüldüğü; aylardan ise en yüksek şubat, ekim, mayıs, aralık; en düşük haziran ve temmuz aylarında ortaya çıktığı görülmüştür. Erzurum ve yöresi için alınan bu sonuçlar diğer yörelerde yapılan çalışmaların büyük bir kısmı ile benzerdir.

Şimdi, yurdumuzda daha önce yapılan çalışmalardan alınan sonuçlara bir göz atacak olursak: Konya'da 2018 yılında Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3985 hastanın %10.33'ü ishal nedeniyle hastaneye yatırılarak takip edilmiş; hastaların 412'sinde patojen tespit edilmiş; erkek/kız oranı %55.1/%44.9 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde cinsiyetler arasında patojen pozitifliğinin istatistiksel olarak fark göstermediği tespit edilmiştir. Yorulmaz ve arkadaşları bizim çalışmamızdan tamamen farklı bir şekilde viral gastroenteritleri ilk sırada (%56.1), ardından da bakteriyel gastroenterit (%26) ve paraziter gastroenteritleri (%17.9) tespit etmişlerdir. Konya'da yapılan bu çalışmada en yüksek pozitiflik 0-24 ay yaş grubunda tespit edilmiş ve diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunması sonuçlarımızla tamamen tezat teşkil etmektedir. Çalışmamıza benzer bir şekilde hastaların çoğunluğunun kış ve ilkbahar aylarında ishal nedeniyle hastaneye yatışlarının yapıldığı belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (151). Kilic ve arkadaşlarının yine Konya ilinde yaptıkları çalışmada 450 AGE tanılı çocuk hasta incelenmiş, erkeklerde kızlara oranla (%51.8/%48.2) patojen pozitifliğinin yüksek bulunması sonuçlarımıza benzer bir durumdur. Çalışmamızdan daha yüksek oranda olmak üzere hastaların %31.1'inde patojen tespit etmişler; en yüksek oranda sırasıyla viral, paraziter ve bakteriyel gastroenterit bulunduğunu göstermişlerdir. Viral gastroenterit etkenlerinden özellikle rotavirus pozitifliğinin diğer patojenlere oranla daha yüksek olduğunu ve olguların en fazla sonbaharda görüldüğünü rapor etmişlerdir (150).

Başka ülkelerde yapılan çalışmalarda da birbirinden farklı sonuçların alındığı görülmüştür. Calderaro ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı çalışmada 1.716 örnek incelenmiş 1.374 örnekte patojen tespit edilmiş; olguların %76'sının 5 yaş altı grupta yer aldığını ve tespit edilen patojenlerin %84.6'sı virus, %70.7'si bakteri ve %61.4'ü parazit olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar ile bizim çalışmamızın sonuçları arasında bir benzerlik görülmemiştir. Ancak viral etkenlerin kış aylarında daha sık gözlenmiş olması çalışmamız sonuçlarıyla uyumludur (152).

Khan'nın Pakistan'da yaptığı çalışmada 1.456 çocuk çalışmaya dâhil edilmiş. Erkek/kız oranı %61.6/38.4 olarak bulunmuş ve çalışmanın yapıldığı tüm aylarda erkek oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada 6 ay altı çocuklarda etken prevalansının daha yüksek olduğu 10-15 yaş arası grupta prevalansın düştüğü; AGE vakalarının kış sonu-ilkbahar sonu arası arttığı yaz boyunca azaldığı bildirilmiştir (4). Çalışmamızın sonuçları Pakistan'daki patojen pozitifliğinin

erkeklerde yüksek oluşu; büyük yaş gruplarında düşüş göstermesi ve mevsimlere göre dağılımlarına benzer olduğu görülmektedir.

Aktaş ve arkadaşları Erzurum'da 2019 yılında yaptıkları çalışmalarında akut diyare hastası olan 0-5 yaş arası 375 çocuğun dışkı örneklerinde Rotavirus, Norovirus, Astrovirus ve Adenovirus varlığını revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve ardından konvansiyonel PCR teknikleri ile araştırmışlar rotavirusu en sık gözlenen etken (%32.3) olarak bulmuşlar, ikinci sırada Norovirüs (%20.3), üçüncü sırada Adenovirüs (%9.6) ve son sırada da Astrovirüs (%5.6) pozitifliğinin saptandığını bildirmişlerdir (39). Coşkun ve Kasap 2017-18 yılları arası yaptığı çalışmada viral gastroenterit etkenlerinden rotavirusu %8.1, adenovirusu %1.8 oranlarında tespit etmiş ve %0.4 rotavirus-adenovirus koinfeksiyonu görüldüğünü rapor etmiştir. 13-24 aylık grupta rotavirus pozitifliğinin yüksek olduğunu; rotavirus gastroenterit vakalarının kış mevsiminde daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir (153). Çiftçi ve Maçın 2014-2018 yılları arasında Konya'da yaptıkları çalışmada olguların %64.5'inde rotavirus pozitifliği tespit etmiş ve rotavirusun en çok 2 yaş altı çocuklarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca viral gastroenterit pozitifliğinin en sık sonbahar aylarında görüldüğü, rotavirus pozitifliğinin ise en çok mart ve nisan aylarında tespit edildiği rapor edilmiştir (154). Kirişçi ve Muratdağı Sakarya'da yaptığı çalışmalarında incelenen örneklerin %20.2'sinde rotavirus tespit etmişler; rotavirus pozitifliğinin erkek/kız oranının %20.6/19.7 olduğunu ve rotavirus pozitifliğinin 0-5 yaş arası grupta sık gözlemlendiğini bildirmişler; en yüksek rotavirus pozitifliğinin ilkbahar mevsiminde görüldüğünü rapor etmişlerdir (155). Üstebay ve arkadaşlarının 2013-2018 yılları arasında 3.763 hastanın dışkı örneklerinin inceledikleri çalışmalarında örneklerin %20'sinde viral etken tespit etmişlerdir. Rotavirus pozitifliği %74; erkek/kız pozitiflik oranının %51/49 olarak bulunmuş; 2 yaş altı çocuklarda rotavirus pozitifliği diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu; ilkbahar ve kış aylarında rotavirus pozitifliğinin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (156). Dey ve arkadaşlarının 2014-2019 yılları arasında Bangladeşte yaptığı çalışmada 574 örneğin %24.4'ünde rotavirus tespit edilmiş; 5 yaş altı çocuklarda viral gastroenterit en sık gözlenirken, rotavirus 1 yaş altı çocuklarda en yüksek oranda görülmüştür. Bu çalışmada rotavirus enfeksiyonlarının tüm yıl boyunca gözlemlendiği ancak kış mevsiminde en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir (157). Aslantaş ve arkadaşlarının 2013-2016 yılları arasında yaptığı çalışmada viral gastroenterit etken pozitifliği 2014 yılında %4.8, 2015 yılında %13.9 ve 2016 yılında %81.1 olarak tespit edilmiş ve 2016 yılındaki artış istatistiksel olarak

anlamli bulunmuş. Rotavirus pozitifliği için yıllara göre anlamli bir farka rastlanmamış; ancak mevsimsel dağılım incelendiğinde rotavirus pozitifliğinin en fazla ilkbahar ve kış aylarında; yaş gruplarına göre de 0-4 yaş grubunda anlamli olarak yüksek bulunduğu belirtilmiştir (158). Bozok ve Bozok 2014-2019 yılları arasında Niğde ilinde yaptığı çalışmada rotavirus ve adenovirus pozitifliğini 5 yaş ve altı hastalarda diğ er yaş gruplarına göre anlamli olarak yüksek bulmuş lar; rotavirus pozitifliğinin kış aylarında en yüksek değ erlerde tespit edildiğini ve yatarak tedavisi yapılan hastalarda pozitifliğin anlamli olarak yüksek olduğunu bildirmiş lerdir (159). Özkan ve arkadaşlarının 2018-2019 yıllarında çocuk polikliniğine başvuran hastalar üzerinden yaptıkları çalışmalarında 528 olguyu incelemiş ler; rotavirus pozitif olgularda erkek/kız oranının %57/43; rotavirus pozitifliğinin 3-5 yaş grubunda yüksek oranda olduğunu ve kış aylarında başvuran olguların tamamında rotavirus bulunduğunu belirtmiş lerdir (160). Chung ve arkadaşlarının 5 yaş altı hastaneye yatan AGE'li çocuklarda 2014-2016 yılları arasında yaptığı çalışmada pozitif tespit edilen örneklerin %9.3'ünde rotavirus pozitifliği saptanmıştır. Rotavirus pozitif olguların erkek/kız oranı %41.5/58.5 olduğu, hastaların %31.7'sine antibiyotik tedavisi baş landığı belirtilmiş ; kış-ilkbahar aylarında rotavirus pozitif vakaların daha fazla tespit edildiği gösterilmiştir (161). Özmen ve arkadaşlarının 2016-2019 yılları arasında yaptığı çalışmada olguların %63'ünde viral AGE tespit edilmiş ; erkek/kız pozitiflik oranı %56/%43 olarak saptanmış ; viral AGElerin kış mevsiminde daha sık olduğu göz lenmiştir (162). Calderaro ve arkadaşlarının 2016-2018 yılları arasında yaptığı çalışmada 5 yaş ve altı çocuklarda rotavirus pozitifliği 5 yaş üstü çocuklara göre yüksek bulunmuş ; 2016 yılında mevsimsel dağılım incelendiğinde rotavirusun tüm yıl boyunca görüldüğü ancak ilkbahar mevsiminde görölme oranlarında artış olduğu bildirilmiştir. Rotavirus pozitiflik oranlarında kış-ilkbahar aylarında artış görüldüğü ifade edilmiştir (152). Stanyevic ve arkadaşlarının yaptığı 2019 verilerinin incelendiği çalışmada 32 vakada viral etkenlerin %22.2'sinin rotavirus olarak izole edildiği. 2012 yılında kış mevsiminde sık görülen rotavirus pozitifliğinin, 2019 yılında farklı olarak ilkbahar mevsiminde görüldüğü rapor edilmiştir. (148).

Rotavirus üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, -genel literatür bilgilerine uyumlu şekilde- bu virusun en sık izole edilen gastroenterit etkeninin baş larında yer aldığı beş yaş ın altındaki çocuklarda sık görüldüğü; farklı yörelerde yaz mevsimi dış ındaki diğ er mevsimlerde ve özellikle kış ve ilkbahar aylarında sık görüldüğü anlaşılmaktadır. Çalışmamızda da 697 rotavirusun 434 (62.3)'ü 0-2 yaş grubunda tespit edilmiş yaş büyüdükçe Rotavirus izolasyon oranı görünür bir şekilde

düşmüştür. Yöremizde Rotavirus pozitifliği en fazla ilkbahar ve kış mevsimlerinde ve şubat ayında gözlenmiştir.

Diyareye neden olan viruslar çocuklar arasında endemiktir. Semptomatik ve asemptomatik gözlenebilmektedir. Rotaviruslar dünya genelinde AGE etkenleri arasında 1.sıradadır. Farklı yaş gruplarındaki hastalarda norovirusların epidemik ve sporadik vakalarda önemli bir etken olduğu görülmüştür. Noroviruslar rotaviruslardan sonra ikinci en sık AGE nedenidir ve nonbakteriyel salgınların nedeni olarak raporlanmıştır. Gonzalez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %42.8'i virus olarak tespit edilen AGE etkenlerinden; rotavirus %21.3, norovirus %12.7 oranlarında pozitif bulunmuştur. Norovirusün tüm yaş gruplarında benzer oranlarda pozitif saptadığı tespit edilmiş; yağmurlu aylarda (mart-ağustos arası, ilkbahar mevsimi) norovirus tespit oranlarının arttığı, kurak aylarda (eylül-şubat arası) azaldığı görülmüştür (163). Chung ve arkadaşları etken tespit edilen pozitif olguların %17'sinde norovirus izole etmişler; bu virus pozitifliğinin erkek/kız oranının %52/48 olduğunu ve en sık 2 yaş altı çocuklarda izole edildiğini raporlamışlardır. Yapılan çalışmada rotavirustan sonra norovirus ikinci en sık viral AGE etkeni olarak belirlenmiş. Norovirusün ilkbahar mevsiminde yüksek oranlarda görüldüğü yaz ve sonbahar dönemlerinde azaldığı sonbahar sonu kış başında hızla vaka sayılarının arttığı rapor edilmiş (161). Diraa ve arkadaşlarının 2018 yılında 5 yaş altı çocuklarda yaptığı çalışmada norovirus enfeksiyonu %6.04 olarak tespit edilmiş; erkek/kız oranı %45.45/54.55 bulunmuştur (164). Ülkemizde Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmada 5 yaş altı çocuklarda norovirusün daha sık saptandığı belirtilmiştir. Norovirus 3.en sık viral AGE etkeni olarak tespit edilmiş ve enfeksiyonlarının aralık ve ocak aylarında görüldüğü bildirilmiştir (165).

Erzurum yöresinde Norovirus pozitifliği sadece 5 olguda tespit edilmiş olup etken pozitif olgular içerisinde çok düşük bir yere sahiptir. Pozitif olguların %80'i eylül %20'si de mayıs ayında tespit edilmiştir. Ancak izolat sayısının düşük olması nedeniyle bu viral patojenin epidemiyolojisi hakkında çok fazla bir yorum yapma şansına sahip olamadık.

Yöremizde viral patojenlerden rotavirustan sonra görülme sıklığı en fazla olan virüs adenovirustu. Bütün patojenler içinde %2.3 (69/2988) pozitiflik oranına sahipti. Bu patojen en yüksek oranda (%60.9) yine 0-2 yaşlarındaki olgulardan izole edilmiştir. Diğer viral patojenlerin aksine adenoviruslar en sık olarak yaz ve sonbahar mevsimlerinde tespit edilmiştir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda adenovirusların görülme sıklığı ve diğer epidemiyolojik göstergelerinde farklılıklar

görülmektedir. Örneğin, Francesco ve arkadaşlarının İtalya'da 2018-2019 yılları arasında yaptığı çalışmada örneklerin %7.1'inde adenovirus tespit edilmiştir. Adenovirus pozitif hastaların erkek/kız oranı %53/47 olarak bulunmuş; adenovirus enfeksiyonları 2 yaş altı grupta önemli seviyede yüksek olduğu tespit edilmiş; enfeksiyonlarının nisan ve haziran aylarında pik yaptığı görülmüştür (166). Lu ve arkadaşlarının 2017-2018 yılları arasında Şanghay'da yaptığı çalışmada ise adenovirus pozitifliği yaklaşık %3.5 olarak tespit edilmiş; bu virusun enfeksiyonlarının 3 yaş altı çocuklarda sık gözlendiği ve en sık yaz aylarında enfeksiyonlara neden olduğu saptanmıştır (167). Gelaw ve arkadaşları 2015-2016 yılları arasında Etiyopya'da 450 hastayı içeren çalışmalarında %32 adenovirus pozitifliği tespit etmiş; adenovirus pozitif erkek/kız oranının %31.6/32.4 bulunmuş; 2-4 yaş arası grupta diğer yaş gruplarına oranla daha yüksek pozitiflik tespit edilmiştir (168). Bir başka çalışmada Afrad ve arkadaşları 2012-2015 yılları arasında Bangladeş'te yaptığı dört yıllık periyotta adenovirus pozitifliğini %10.7 olarak bulmuş; enfeksiyonların 5 yaş altı olgularda ve yaz ve yağış alan mevsimlerde diğer aylara göre daha sık olduğu tespit edilmiştir (49).

Yurdumuzda yapılan çalışmalarda da adenovirus prevalansının bölgeden bölgeye farklılık gösterdiği görülmektedir. Çiftçi ve Maçın'ın 2014-2018 yılları arasında Konya'da yaptığı çalışmada %18.3'ünde adenovirus, %17.2'sinde adenovirus ve rotavirus pozitif tespit edilmiş. Adenovirus ve adenovirus-rotavirus pozitifliğinin 1 yaş altı çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada adenovirus pozitifliğinin en çok temmuz ve ağustos aylarında görüldüğü rapor edilmiştir (154). Aslantaş ve arkadaşlarının 2013-2016 yılında Düzce'de yaptıkları çalışmada %3.5 olarak tespit ettikleri adenovirus pozitifliğinin en yüksek görüldüğü ayların kasım ve aralık olduğu rapor edilmiştir (158). Bozok ve Bozok Niğde ilinde 2014-2019 yılları arasında yaptığı çalışmada adenovirus pozitifliğini 5 yaş altı çocuklarda %1.2 olduğunu tespit etmişler; sonbahar ve kış aylarında adenovirus pozitiflik oranlarını diğer mevsimlere göre daha yüksek bulmuşlardır (159). Özkan ve arkadaşlarının 2018-2019 yılları arasında Yozgat'ta yaptığı çalışmada %0.96 oranında adenovirus pozitifliği saptanmış; bu pozitifliğin ise en fazla ilkbahar mevsimde tespit edildiğini bildirmişlerdir (160).

Bakteriyel gastroenterit oranları yıl boyunca değişiklik göstermektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar, viral AGE etkenlerinin aksine sıcak havalarda daha sık olarak tespit edilir ve genellikle gıda kaynaklı olarak ortaya çıkar. Bakteriyel AGE olgularının çoğu kendiliğinden iyileşebilir, gerekli durumlarda akılcı antibiyotik

kullanımına ve destek tedavilerine ihtiyaç duyulabilir. ABD’de başlıca bakteriyel AGE etkenleri *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Campylobacter* spp, *Y.enterocolitica*, ETEC, *Vibrio* spp gibi sıralanabilir (169). Çalışmamızda bakteriyel enfeksiyon etkeni olarak *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* cinsine ait toplam 64 organizma izole edilmiştir. Bu bakteriler arasında ise en sık izole edileni *Salmonella*, ikinci sırada *Shigella* ve en düşük oranda da *Campylobacter* suşları olmuştur.

Calderaro ve arkadaşlarının İtalya’da 1374 örnekle yaptığı çalışmada %55.1’i bakteriyel AGE etkeni olarak tespit edilmiş; *Salmonella* enfeksiyonlarının 0-5 yaş arası çocuklarda daha sık gözleendiği görülmüş; bakteriyel etkenlerin yıl boyunca dağınık olarak saptandığı tespit edilmiştir (152). Stanyevic ve arkadaşlarının aynı ülkede yaptığı bir başka çalışmada 2019 yılında bakteriyel etkenlerin %55 oranında izole edildiği *Salmonella* enfeksiyonlarının *Campylobacter* enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada tespit edilen bakteriyel ajan olduğu bildirilmiştir. (148). Tseng ve arkadaşlarının 2012-2015 yılları arasında Tayvan’da yaptığı çalışmada, *Salmonella* gastroenteritinin 5 yaş altı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre daha sık gözleendiği; erkek/kız oranının %56.8/43.2 olduğunu ve yaz mevsiminde artış gösterdiği Mayıs ayında pik yaptığı rapor edilmiştir (170). Mahmoudi ve arkadaşlarının İran’da yaptığı çalışmada %42 *Salmonella* gastroenteriti tespit edilmiş; bu gastroenteritin erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü, olgularının tüm yıla yayılmış ancak yaz aylarında daha sık tespit edildiği bildirilmiştir (171). Abebe ve arkadaşlarının Etiyopya’da yaptığı çalışmada *Salmonella* gastroenteritlerinin yaş ve cinsiyet açısından incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadığını ifade etmişlerdir (172). Chung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *salmonella* %21.8 olarak tespit edilmiş; erkek/kız oranı %47.9/52.1 olarak saptanmış; en sık olarak 2 yaş altı çocuklarda gözlenmiş; Temmuz ayında pik yaptığı kış mevsiminde en düşük seviyelere geldiği raporlanmıştır (161). Balkan ve arkadaşlarının Kars’ta yaptığı çalışmada *salmonella* gastroenterit vakalarının yaz aylarında artış gösterdiği tespit edilmiştir (71). Çalışmamızda da *Salmonella* enfeksiyonlarının yarısına yakını (16/33) yaz aylarında görülmüş enfeksiyonların ikinci sırada gözleendiği mevsimin sonbahar olduğu (9/33) tespit edilmiştir. Bu sonuçların yukarıda atıfta bulunduğumuz çalışmalarla tam bir benzerlik içinde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda *Salmonella* suşlarından sonra ikinci sıklıkta tespit ettiğimiz *Shigella* ise enfeksiyonlarının büyük bir kısmını geliştirmekte olan ülkelerde ve 5 yaşın altındaki çocuklarda meydana getirmektedir. Soofi ve arkadaşlarının yaptığı altı Asya ülkesinde yapılan çok merkezli çalışmada *Shigella* insidansı %13 olarak

bulunmuş; enfeksiyonlara yılın sıcak aylarında (yaz mevsimi) neden olduğu tespit edilmiş; 5 yaş altı çocuklarda sık görüldüğü; ancak 0-2 yaş grubunda en yüksek sayılara ulaştığı raporlanmıştır (173). Mahmoudi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %33 Shigella gastroenteriti saptanmış; bu gastroenteritlerin sonbahar mevsiminde daha sık gözlemlendiği tespit edilmiştir (171). Abebe ve arkadaşları Etyopya'da Shigella enfeksiyonlarının 3 yaş altı çocuklarda daha sık gözlemlendiğini, cinsiyet açısından ise bir fark tespit edilmediğini bildirmişlerdir (172). Çalışmamız kayıtlarını incelediğimizde Shigella pozitifliğinin diğer mevsimlere oranla %48 (12/25) oranıyla sonbaharda; kız çocuklarına oranla erkeklerde (8/17) daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine ilimizde 3-11 yaşlarındaki çocuklarda Shigella enfeksiyonlarının [17 (%72)] diğer yaşlardaki çocuklara oranla [8 (%28)] daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda gastroenterit etkenlerinden *Campylobacter*, multiplex PCR ile tespit edilmektedir. Laboratuvarlarımızda 2018 yılından itibaren enterik panelin kullanımıyla *Campylobacter* tanısı yapılabilmektedir. Gastroenteritli olgulardan bu bakteri 2018 yılında 1 ve 2020 yılında 5 olmak üzere toplam üçü erkek, üçü de kız çocuklarından olmak üzere toplam 6 suş izole edilmiştir. İzole edilen suşların yarısı 0-2 yaş grubundaki çocuklardan elde edilmiş suşların 5'i sonbahar ve yaz aylarında hastaneye başvuran olgulardan izole edilmiştir. Jeff ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da yaptığı 2015 yılında yayınlanan makalesinde gastroenterit etkenleri arasında *Campylobacter*'in %51.7 oranıyla ilk sırada yer aldığı belirtilmektedir. Bu çalışmada *Campylobacter* enfeksiyonlarının 1-4 yaş arasında daha fazla gözlemlendiği; erkeklerde kızlara göre %40 daha fazla tespit edildiği bildirilmiştir (174). *Campylobacter* enfeksiyonları hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel gastroenteritlerin yaygın nedenleri arasında yer almaktadır. Soofi ve arkadaşlarının altı asya ülkesinde yaptığı çalışmada en sık *Campylobacter* izole edilmiş; enfeksiyonların 2 yaş altı çocuklarda daha sık tespit edildiği, yaz mevsiminde daha sık görüldüğü raporlanmıştır (173). Ülkemizde Borucu ve arkadaşlarının 2019 yılında Samsun'da yaptığı çalışmada incelenen 405 dışkı örneğinden 9 *Campylobacter* pozitif sonuç elde edilmiş, çalışmada %2.2 oranında *Campylobacter* pozitifliği saptanmıştır (175). Erzurum'da 1987 yılında yapılan bir çalışmada Aktaş ve Tuncel, hastaneye başvuran ishalleri olguların dışkılarında *Campylobacter jejuni*'yi yüzde 8,8 ile en sık ishal nedeni olarak izole ettiklerini ve bu patojenin %14.0 oranıyla en fazla 0-2 yaş grubundaki çocuklarda görüldüğünü bildirmişlerdir (176).

Y.enterocolitica, *Vibrio* spp multiplex PCR ile enterik panelde çalışmasına rağmen çalışmamızın yapıldığı dönem içinde pozitif örnekler tespit edilmemiştir. CDC'nin 2019 yılında yayınlanan raporunda yersinia enfeksiyonlarının %0.0014, vibrio enfeksiyonlarının %0.0009 olarak (olguların %1'den daha azından) tanımlandığı belirtilmiştir (177).

Chung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *C. difficile* gastroenterit etkenlerinin %9.5'ini oluşturduğu raporlanmıştır (161). Yurdumuzda Topal'ın yaptığı bir çalışmada *C.difficile* toxin A/B pozitifliği yaklaşık %7 olarak bildirilmiştir. (178). Antibiyotik kullanımı sonrası ishale ilişkilendirilen *C. difficile* için, çalışmamızda pozitif bir olgunun varlığı tespit edilememiştir.

Paraziter gastrointestinal etkenlerinin saptanması sırasında patojen olan türler ile bağırsak mikrobiyotasında kommensal yaşam gösteren türlerin ayrımı ve tanımlanması önemlidir. Mikroskopi ile ayrımı yapılamayan türlerin spesifik antijen tespitine dayanan yöntemlerle tanımlanması gerekir. Çalışmamızda *E. histolytica* tanısı mikroskopik yöntemle kist ya da trofozoid formunun görülmesiyle konulmuş olup apatojen türlerle ayrımı yapılamamıştır.

Gürbüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gastrointestinal şikayetleri olan olguların %57.7'sinde patojen tespit edilmiş; *E. histolytica* pozitifliğinin (%35.5) 5 yaş ve üzerindeki olgularda ve en sık olarak da eylül ayında ve yaz mevsiminde görüldüğü raporlanmıştır (27). Topal'ın çalışmasında *E. histolytica* %2.57 oranında tespit edilmiş, yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı bir fark bulunmamış; yaz mevsiminde en yüksek pozitiflik tespit edilirken, kış mevsiminde pozitiflik oranları azaldığı bildirilmiştir. Bu alışmada *G. lamblia* ise %0.52 oranında tespit edilmiş; bu patojen erkeklerde kızlara göre daha fazla görüldüğü; mevsimlere göre pozitifliğinde anlamlı bir farklılık tespit edilemediği bildirilmiştir (178).

Barati ve arkadaşlarının İran'da yaptığı çalışmada vakaların %21'inde paraziter gastroenterit etkenleri tespit edilmiş; 1 aylık – 7 yaş arası çocuklarda pozitiflik oranı %80 olarak saptanmış; paraziter etkenlerden %1.4'ünün Entamoeba complex, %1.7'sinin Cryptosporidium, %7.6'sının *G. lamblia*, %2'sinin *H. nana* olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada paraziter enfeksiyon oranları kızlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmuştur (179). Bauhofer ve arkadaşlarının Mozambiya'da 2014-2018 yılları arasında yaptığı çalışmada Cryptosporidium %12, *G. lamblia* %9.7, *E. histolytica* %2 oranında tespit edilmiş ve paraziter enfeksiyonların 2 yaş altındaki çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (180). Maçin ve arkadaşlarının Şırnak'ta yaptığı çalışmada olguların %33.2'sinde paraziter

etken tespit edilmiş; olguların %21.8'inde *E. histolytica*, %5.5'inde *G. lamblia* saptanmış; *E. histolytica* ve *G. lamblia* pozitifliğinin en fazla 5 yaş ve daha küçük çocuklarda görüldüğü ifade edilmiş ve paraziter enfeksiyonların yaz mevsiminde sıklığının arttığı rapor edilmiştir (181).

Bozok ve Bozok'un 2014-2019 yılları arasında yaptığı çalışmada, gastroenterit etkenlerinin %16.8'ini paraziter etken olduğunu 5 yaş üstündeki olgularda paraziter enfeksiyonların daha sık tespit edildiğini; yaz aylarında daha sık görüldüğünü ve kız çocuklarında erkeklere göre daha fazla bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada paraziter enfeksiyonların %99.9'u protozoon kaynaklı %0.12'si helmint kaynaklı bulunmuş; protozoon enfeksiyonlarında 3.sırada *E. histolytica/dispar* %12.4, 4.sırada *G. lamblia* %1.2 olarak tespit edilmiş; helmint enfeksiyonlarında *A. lumbricoides* %0.03, *Taenia spp* %0.03, *H. nana* %0.01 oranlarında tespit edilmiştir. Bozok ve Bozok Niğde'de yaptıkları bu çalışmada ayrıca, tüm paraziter enfeksiyonların yaz aylarında artış gösterdiğini, *E. histolytica/dispar*'ın sonbahar mevsiminde de sık görüldüğünü de rapor etmişlerdir (159). Özmen ve arkadaşları Kahramanmaraş'ta 2016-2019 yıllarında yaptığı çalışmada paraziter etkenlerin %36 oranında bulunduğunu, bunların %35.3'ünün *E. histolytica*, %0.76'sının *H. nana* olduğunu; parazit görülme oranlarının yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark göstermediğini ve yaz aylarında daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (162). Segui ve arkadaşları, 2015-2016 yıllarında İspanya'da 15 yaş altı çocuklarda helmint ve protozoon enfeksiyonlarının anlamlı olarak yüksek bulunduğunu; pozitifliğin cinsiyetler arasında farklılık göstermediğini; izole edilen etkenler arasında *G. lamblia*, *E. histolytica*, *E. nana*, *A.lumbricoides* gibi organizmaların olduğunu bildirilmişlerdir (182). Villamizar ve arkadaşlarının Kolombiya'da yaptıkları çalışmasında dışkı örneklerinde %8.14 *G. lamblia*, %0.78 *Entamoeba complex* (*E. histolytica/E.dispar/E.moshkovskii*) %1.55 *Chilomastix* tespit edilmiş; kırsal alanda pozitiflik oranının kentsel alana göre daha yüksek bulunduğu ifade edilmiştir (183). Tellevik ve arkadaşlarının Tanzanya'da yaptığı çalışmada gastrointestinal şikayetleri olan olguların %19.7'sinde patojen protozoon tespit edildiği; *Cryptosporidium* suşlarının yağmurlu aylarda (mart, nisan, mayıs); bir yaş altı çocuklarda ve *G. lamblia* enfeksiyonlarının ise soğuk aylarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (184).

Çalışmamızda en yüksek oranda tespit edilen patojen grubunun parazitler olduğu parazitler içinde de protozoonların (*E. histolytica/dispar* ve *G. lamblia* başta olmak üzere *Blastocystis hominis*, *Trichomonas hominis*, *Chilomastix mesnili*,

Balantidium coli, *Cryptosporidium spp.*, ve *Dientamoeba fragilis* suşlarının) helmintlere (*Ascaris lumbricoides*, *Taenia spp*, *Hymenolepis spp* ve *Enterobius vermicularis*) oranla enfeksiyonlarda daha sık olarak karşımıza çıktığı görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçları genel olarak literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir. Ancak incelenen çalışmalarda viral etkenler en sık ishal etkeni olarak tespit edilirken çalışmamızda paraziter etkenlerden sonra 2.sıklıkla izole edilmiştir. Bu durum özellikler viral gastroenterit şikayetleri olan hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmamasına, viral etken tespitinde laboratuvarlarımızda yaşanan sıkıntılara ya da hastaneye başvuran hastalardan uygun örnek alınamamasını düşündürmektedir. Laboratuvarlarımızda viral etkenlerin tespiti 2014 yılından sonra yapılmaya başlandığı için istatistiksel değerlendirme tekrar yapılmış ancak etken gruplarına göre sıralamada değişiklik olmamıştır. Etkenlerin dağılımı; yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru mevsim parametreleriyle değerlendirildiğinde diğer çalışmalarla genel olarak uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızın yüksek sayıda olgu içermesi nedeniyle daha sonra gastrointestinal patojenlerin araştırılacağı çalışmalar için kaynak niteliği taşıma özelliğine sahip olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Mikrobiyoloji laboratuvarlarına 2010-2020 yıllarını kapsayan 11 yıllık süreç içerisinde Atatürk üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları klinik ve polikliniklerinden gastroenterit tanı/ön tanısı ile gönderilen toplam 51.159 dışkı örnek parazitolojik, bakteriyolojik, serolojik ve hızlı moleküler yöntemlerle incelenmiştir. Yaş ortalaması 5.41 olan 0-17 yaşındaki çocuklar üzerinden gerçekleştirilen bu çalışmada çeşitli gruplardan gastroenterit etkenlerinin pozitifliği yaş, cinsiyet, yıl, mevsim, ay gibi çeşitli epidemiyolojik göstergeler yönünden analiz edilmiştir.

Bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. On bir yılı kapsayan çalışma, gastroenteritli çocuklar üzerinde şimdiye kadar ülkemizde ve dünyada oldukça yüksek sayılabilecek sayıda olgunun değerlendirildiği çalışmalardan biridir. Olgu sayısının 50.000'nin üzerinde oluşu 11 yıllık süreçte toplam etken pozitiflik oranlarının güvenilirliğini arttıran bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu retrospektif çalışma sonuçlarının gastrointestinal enfeksiyonlar ve prevalansları üzerine daha sonra yapılacak diğer yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda bir karşılaştırma referansı olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.
2. Gelişmekte olan ülkelerde daha sık olmak üzere endüstrileşmiş ülkeler dâhil tüm dünyada yarattığı sağlık sorunlarıyla geçmişten günümüze gündemden düşmeyen gastrointestinal enfeksiyonlar, Erzurum ve yöresinde de yüksek bir prevalansla güncelliğini korumaya devam etmektedir. Çalışmamızda 11 yılın tamamı için toplam gastroenterit etken izolasyon oranı %5.8 olarak bulunmuştur.
3. Toplam gastroenterit etken pozitifliği cinsiyetler arasında herhangi biri lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermemiştir. Yöremizde erkek ve kız çocukları gastroenteritlere yakalanma açısından aynı şans ya da şanssızlığa sahiptir.
4. Yöremizdeki ilk çocukluk döneminden ergenlik dönemine kadar çocukların (3-11 yaşlar) gastroenterit etkenleriyle karşılaşma riski, bebeklik dönemi (0-2 yaşlar) ve ergenlik dönemi (12-17 yaşlar) çocuklarına oranla daha yüksektir.
5. Erzurum ve yöresindeki 17 yaş ve daha düşük yaşlardaki çocuklar patojen grupları içinde en fazla *E. histolytica/dispar*, *Giardia lamblia*

olmak üzere paraziter enfeksiyonlara yakalanma riski taşımaktadır. Yöre çocuklarında ikinci sırada risk oluşturan patojen grubu, başta Rotavirus olmak üzere viruslardır.

6. Yöremizde koenfeksiyon oranı %0.04 gibi düşük bir oranda olup koenfeksiyonlarda en sık rastlanan patojenler Rotavirus ve *Giardia lamblia*'dır.
7. Polikliniklere başvuran çocuklarda kliniklerde yatan çocuklara oranla gastroenterit etkenlerinin anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç gastroenteritlerin toplumda yaygınlığının bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir.
8. Covid-19 pandemisi 2019 ve 2020 yılları içinde laboratuvarımıza gönderilen kültür ve parazit istemleri üzerine olumsuz etki yapmıştır. 2010 yılından 2018 yılına kadar gastroenterit prevalansı yıllar içinde önemli bir değişiklik göstermemiştir. Bu sonuçlara göre yöremizde gastroenteritlerin önümüzdeki yıllar içinde benzer prevalansla devam edeceğini söylemek mümkündür.
9. Erzurum ve yöresinde gastroenteritlerin en sık ortaya çıktığı mevsimin kış en az görüldüğü mevsimin ise yaz olduğu görülmüştür. Aylardan ise gastroenterit pozitifliği en fazla şubat, ekim ve aralık; en az da haziran, temmuz ve ağustosta tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; sadece sağlık sorununa değil aynı zamanda ekonomik kayıplara, gereksiz hastane yatışlarına ve buna bağlı olarak da hastane enfeksiyonu riskine neden olan gastroenteritlerle mücadelenin ilk basamağını toplumun bu hastalıklar ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmesi ve yerleşim bölgelerindeki belediye hizmetlerinin ve alt yapı sistemlerinin iyileştirilmesi oluşturur. Yaşamın ilk yıllarında özellikle anne sütüyle beslenemeyen bebeklerin düşük bağışıklığının ve ev, kreş, okul ve çevrede çocuklara sağlanamayan/öğretilmeyen hijyenik ortam ve yaşam tarzının gastroenterit prevalansını arttıran faktörler olduğunu unutmamak gerekir. Bu nedenlerle, gastroenteritlerde enfeksiyon kaynağını belirlemek ve böylece daha fazla olguyu önlemek ve ayrıca bu hastalıkların epidemiyolojilerini izleyerek en uygun önlem stratejilerinin geliştirilmesini sağlamak için bu hastalıkların sürveyansı incelenmeli ve düzenli bir şekilde takipleri yapılmalıdır.

Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında toplumun bilgilendirilmesinin AGE görülme oranlarını azaltacağı kanaatine varılmıştır. Halk sağlığı uzmanları ile iletişime geçilip çalışmamız verilerinin topluma bildirilmesi, yapılması/yapılmaması

gereken davranışların anlatılması planlanmıştır. Ayrıca hastanemizde klinik branşlarla çalışmamız sonuçlarının paylaşılıp AGE tanı ve tedavisinin daha etkin yapılabilmesi için izlenecek yolun belirlenmesi ve gerekli düzenlemelerin en kısa sürede yapılması amaçlanmıştır.



7. EKLER

Ek-1:

ETİK KURUL KARARI

	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Bölümü : Dekanlık Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/463 Konu : Etik Kurul Kararı		
05.11.2020		
Sayın:Arş. Gör.Dr. Bahar ÇİMEN Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi		
Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Erzurum ve Yöresinde 2010-2020 Yılları Arasında Gastrointestinal Şikayeti Olan 0- 17 Yaş Olguların Epidemiyolojik Yönden Değerlendirilmesi" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.		
Eki : 1 Adet Etik Kurul Kararı		
Sorumlu Araştırmacı : 1. Prof. Dr. Osman AKTAŞ		
Yardımcı Araştırmacı : 1. Arş. Gör. Bahar ÇİMEN		



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Osman AKTAŞ
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Erzurum ve Yöresinde 2010-2020 Yılları Arasında Gastrointestinal Şikayeti Olan 0-17 Yaş Olguların Epidemiyolojik Yönden Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 09 Karar No: 28	Tarih: 05.11.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Ek-2

HASTA BİLGİ TARAMA İZİN DİLEKÇESİ

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Başhekimliğine,

Tıbbi Mikrobiyoloji ABD Ara.Gör.Dr. Bahar GİMEN'den doktora tez konum Erzurum ve yöresinde gastrointestinal sıkayetleri olan hastaların epidemiyolojik değerlendirilmesi ile ilgili çalışmamın devamı için 2010-2014 yılları arasında K52, K52.9, A04, A09 tanı kodlarıyla sisteme girilen yapılmış olan 0-17 yaş arası çocukların bilgilerin bilgi izlen Zimni tarafından tarafına verilmesini rica ediyorum.

Geriğinin yapılmasını bilgilerinize arz ederim.

Bilgi olan bilgilendirilen
uygundur

Prof.Dr.Hakan DİŞLİ
Atatürk Üniversitesi
Araştırma Hastanesi
Başhekim Yardımcısı

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Araştırma Hastaneleri Başkanlığı
Bölge Sorumlusu
Kayıt Sayısı: 2000246272
Kayıt Tarihi:
Saati: 07.10.2020

Ek-3

HASTA BİLGİ TARAMA İZİN DİLEKÇESİ

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Başhekimliğine,
Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D. Başkanı Doç. Dr. Zeynep GÜNEŞ'e
Korum Erzurum ve çevresinde gastroenteritli vakıfların ob. dıfında
epidemiyolojik inceleme yapılması dıfında belirtilmiştir. Gıdaların dıfında
2019 ve 2020 yıllarında A02, A03, A04, A06, A07, A08, A09 ve alt kodlarıyla
birlikte, X52, X52.9 ton kodlarıyla sisteme girilip girilip 0-17 yaş
arası hastaların koruyucu birim, dıfı numarası, yaş, cinsiyet, adres, girilip
ton kodu bilgilerin bilgi isten birim tarafından toplanması ve
rica ediyorum.
Gereğini yaptırmasını bilgilerinize arz ederim.

uygun
Prof. Dr. Hakan USLU
Atatürk Üniversitesi
Araştırma Hastanesi
Başhekim Yardımcısı

T.C. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ	
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü	
Bölge Yürütme Kurulu	
Kayıt Sayısı	2100061362
Kayıt Tarihi	
Sıra	02.03.2021

8. KAYNAKLAR

1. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, et al. Acute gastroenteritis in children of the world: what needs to be done? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):694-701.
2. Nycz BT, Pretty K, Gomez-Trujillo A, et al. Description of enteropathic *Escherichia coli* species in pediatric patients at a quaternary children's hospital. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2020;9(5):573-9.
3. Hartman S, Brown E, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in children. *Am Fam Physician.* 2019;99(3):159-65.
4. Khan MA. Epidemiological studies on gastroenteritis in children in the Bannu district, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Z Gesundh Wiss.* 2021:1-8.
5. Stuempfig ND, Seroy J. Viral Gastroenteritis. [Updated 2021 Jun 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518995/>
6. Posovszky C, Buderus S, Classen M, et al. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(37):615-24.
7. Ryoo E. Causes of acute gastroenteritis in Korean children between 2004 and 2019. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(6):260-8.
8. Huston CD. Parasite and host contributions to the pathogenesis of amebic colitis. *Trends Parasitol.* 2004;20(1):23-6.
9. Siddiqui ZA. An overview of parasitic infections of the gastro-intestinal tract in developed countries affecting immunocompromised individuals. *J Parasit Dis.* 2017;41(3):621-6.
10. Ryan U, Paparini A, Oskam C. New Technologies for Detection of Enteric Parasites. *Trends Parasitol.* 2017;33(7):532-46..
11. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019 [Internet]. 2019 [cited 28 Haziran2021]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
12. İstatistiklerle Çocuk, 2020 [Internet]. 2020 [cited Erişim: 28 Haziran 2021]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Cocuk-2020-37228&dil=>

13. Krenzer ME. Viral gastroenteritis in the adult population: the GI peril. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2012;24(4):541.
14. Kapikian AZ. History of rotavirus vaccines part I: RotaShield. History of vaccine development: Springer; 2011. p. 285-314.
15. Lee KJ. Pharmacologic agents for chronic diarrhea. *Intest Res.* 2015;13(4):306.
16. Getto L, Zeserson E, Breyer M. Vomiting, diarrhea, constipation, and gastroenteritis. *Emerg Med Clin.* 2011;29(2):211-37.
17. Florez ID, Al-Khalifah R, Sierra JM, et al. The effectiveness and safety of treatments used for acute diarrhea and acute gastroenteritis in children: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev.* 2016;5:14.
18. Kleiman R, Goulet O, Mieli-Vergani G, et al. Walker's pediatric gastrointestinal disease: physiology, diagnosis, management. Hamilton: BC Decker INC. 2008;2008:712-3.
19. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *Bmj.* 2007;334(7583):35-40.
20. Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M. Rosen's Emergency Medicine-Concepts and Clinical Practice 9th ed: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 2126-45.
21. Wielgos K, Setkowicz W, Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A. [Management of acute gastroenteritis in children]. *Pol Merkur Lekarski.* 2019;47(278):76-9.
22. Anderson EJ. Prevention and treatment of viral diarrhea in pediatrics. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(2):205-17.
23. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):331-51.
24. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part 1. Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2012;85(11):1059-62.
25. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *The Lancet.* 2005;365(9465):1147-52.
26. Türkiye'de Sağlık Bakış 2007. [Internet]. 2007. Available from: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/178>
27. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hastalarda etkenler ve klinik bulgular: Epidemiyolojik çalışma. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2010;4(4):211-8.

28. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut gastroenterit ve tedavisi. *Klinik Pediatri*. 2004;3(1):12-8.
29. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(2):145-59.
30. Urgancı N. Çocuklarda Kronik İshale Yaklaşım. *Çocuk Derg*. 2018;18(2):52-8.
31. Willke Topcu A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4th ed: Nobel Tıp Kitapevi; 2017. p. 988-1003,8-17,27-32.
32. Graves NS. Acute gastroenteritis. *Prim Care*. 2013;40(3):727-41.
33. Ugboko HU, Nwinyi OC, Oranusi SU, Oyewale JO. Childhood diarrhoeal diseases in developing countries. *Heliyon*. 2020;6(4):e03690.
34. Li L, Yan Q, Ma N, et al. Analysis of intestinal flora and inflammatory cytokine levels in children with non-infectious diarrhea. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1340.
35. Osborne CM, Montano AC, Robinson CC, et al. Viral gastroenteritis in children in Colorado 2006–2009. *J Med V*. 2015;87(6):931-9.
36. Colomba C, De Grazia S, Giammanco G, et al. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(9):570-5.
37. Altındış M. Temel, Klinik ve Tanısal Tıbbi Viroloji. 1th ed: Nobel Akademik Yayıncılık; 2018.
38. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17083.
39. Aktaş O, Aydın H, Timurkan MO. A molecular study on the prevalence and coinfections of Rotavirus, Norovirus, Astrovirus and Adenovirus in children with gastroenteritis. *Minerva Pediatr*. 2019;71(5):431-7.
40. Parashar UD, Glass RI. Rotavirus vaccines—early success, remaining questions. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1063-5.
41. Burnett E, Parashar U, Tate J. Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety, and Future Directions. *Paediatr Drugs*. 2018;20(3):223-33.
42. Rotavirüs [Internet]. 2020 [cited 01.05.2021]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/rota-vir%C3%BCs>.
43. Randazzo W, D'Souza DH, Sanchez G. Norovirus: The Burden of the Unknown. *Adv Food Nutr Res*. 2018;86:13-53.

44. Cöl D, Biçer S, Ciler Erdağ G, et al. Annual report on norovirus in children with acute gastroenteritis in 2009 and their genotypes in Turkey. *Infez Med.* 2013;21(4):261-9.
45. Phattanawiboon B, Nonthabenjawan N, Boonyos P, et al. Norovirus transmission mediated by asymptomatic family members in households. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236502.
46. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):134-64.
47. Timurkan M, Aydin H, Aktaş O. Frequency and molecular characterization of human norovirus in Erzurum, Turkey. *Turk J Med Sci.* 2017;47(3):960-6.
48. Qiu FZ, Shen XX, Li GX, et al. Adenovirus associated with acute diarrhea: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):450.
49. Afrad MH, Avzun T, Haque J, et al. Detection of enteric- and non-enteric adenoviruses in gastroenteritis patients, Bangladesh, 2012-2015. *J Med Virol.* 2018;90(4):677-84.
50. Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, Maneekarn N. Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220263.
51. Albert MJ. Enteric adenoviruses. Brief review. *Arch Virol.* 1986;88(1-2):1-17.
52. Biçer S, Bezen D, Sezer S, et al. Acil çocuk servisindeki akut gastroenterit olgularında rotavirüs ve adenovirüs infeksiyonları. *Ankem Derg.* 2006;20(4):206-9.
53. Farkas T, Jiang X. Rotaviruses, caliciviruses, astroviruses, enteric adenoviruses, and other diarrheic viruses. *Manual of clinical microbiology: Volume 2.* 2006(Ed. 9):1453-69.
54. Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Gündüz T. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus tip 40/41 sıklığının araştırılması. *İnfeks Derg.* 2001;15(1):43-6.
55. Gül M, Garipardıç M, Çıragil P, ark. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs tip 40/41 araştırılması. *Ankem Derg.* 2005;19(2):64-7.

56. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *European Journal of Microbiology and Immunology EuJMI*. 2014;4(1):26.
57. Mitchell DK. Astrovirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1067-9.
58. Vu D-L, Bosch A, Pintó RM, Guix S. Epidemiology of classic and novel human astrovirus: gastroenteritis and beyond. *Viruses*. 2017;9(2):33.
59. Herrmann JE, Taylor DN, Echeverri P, Blacklow NR. Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children. *N Engl J Med*. 1991;324(25):1757-60.
60. Glass R, Noel J, Mitchell D, et al. The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: a review. *Viral Gastroenteritis*. 1996:287-300.
61. Xiong L-J, Zhou M-Y, He X-Q, et al. The Role of Human Coronavirus Infection in Pediatric Acute Gastroenteritis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(7):645-9.
62. Kheyami A, Nakagomi T, Nakagomi O, et al. Detection of coronaviruses in children with acute gastroenteritis in Maddina, Saudi Arabia. *Annals of tropical paediatrics*. 2010;30(1):45-50.
63. Barrett J, Fhogartaigh CN. Bacterial gastroenteritis. *Medicine*. 2017;45(11):683-9.
64. Eroğlu C. Akut İshalli Hastaya Yaklaşım. *Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum dizisi*. 2008:171-8.
65. Samir Abdelhafiz A, Wassef M, Alorabi M. Pleural empyema due to Salmonella in a patient with bronchogenic carcinoma: the first case report from a cancer hospital in Egypt. *Access Microbiol*. 2020;2(9):acmi000151.
66. Wijedoru L, Mallett S, Parry CM. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5(5):CD008892.
67. Nontyphoidal salmonella: Gastrointestinal infection and carriage [Internet]. 2021 [cited 10.12.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-gastrointestinal-infection-and-carriage>.
68. Foster JW. Low pH adaptation and the acid tolerance response of Salmonella typhimurium. *Crit Rev Microbiol*. 1995;21(4):215-37.

69. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis. 2001;32(2):263-9.
70. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The Global Burden of Nontyphoidal Salmonella Gastroenteritis. Clin Infect Dis. 2010;50(6):882-9.
71. Balkan ÇE, Karamiş M, Çelebi D, ark. Acute gastroenteritis agents among 0–5 years-old turkish children. Kafkas J Med Sci. 2016;6(2):94-7.
72. Yurdakök K, Asaker E, Berkman E. Salmonella gastroenteritis in children. The Turkish journal of pediatrics. 1998;40(1):69-78.
73. Murray PR. Medical microbiology. 9th ed: Elsevier; 2020.
74. Puzari M, Sharma M, Chetia P. Emergence of antibiotic resistant Shigella species: a matter of concern. Journal of infection and public health. 2018;11(4):451-4.
75. Bennish ML. Potentially lethal complications of shigellosis. Rev Infect Dis. 1991;13 Suppl 4: S319-24.
76. Kuehl CJ, D'Gama JD, Warr AR, Waldor MK. An oral inoculation infant rabbit model for Shigella infection. mBio. 2020;11(1):e03105-19.
77. Halimeh FB, Rafei R, Osman M, et al. Historical, current, and emerging tools for identification and serotyping of Shigella. Braz J Microbiol. 2021;52(4):2043-2055.
78. Gaudio PA, Sethabutr O, Echeverria P, Hoge CW. Utility of a polymerase chain reaction diagnostic system in a study of the epidemiology of shigellosis among dysentery patients, family contacts, and well controls living in a shigellosis-endemic area. J Infect Dis. 1997;176(4):1013-8.
79. da Cruz Gouveia MA, Lins MTC, da Silva GAP. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. J Pediatr (Rio J). 2020; 96(Suppl 1): 20-28.
80. Ashkenazi S. Shigella infections in children: new insights. Semin Pediatr Infect Dis. 2004;15(4):246-52.
81. Imdad A, Foster MA, Iqbal J, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* and Acute Gastroenteritis in Children in Davidson County, Tennessee, United States: A Case-control Study. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(6):543-8.
82. Qadri F, Svennerholm A-M, Faruque A, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology,

- clinical features, treatment, and prevention. Clinical microbiology reviews. 2005;18(3):465-83.
83. Tünger A. Asya Mikrobiyoloji: Bakteriyoloji, Viroloji, Mikoloji, Parazitoloji, İmmunoloji. 4th ed: Asya Tıp Yayıncılık; 2005. p. 141-58
 84. Keller R, Ordoñez JG, de Oliveira RR, et al. Afa, a diffuse adherence fibrillar adhesin associated with enteropathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun. 2002;70(5):2681-9.
 85. John E. Bennett RDaMJB. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2015.
 86. Chowdhury MN. *Campylobacter jejuni* enteritis; a review. Trop Geogr Med. 1984;36(3):215-22.
 87. Scallan Walter EJ, Crim SM, Bruce BB, Griffin PM. Incidence of Campylobacter-associated Guillain-Barre Syndrome estimated from health insurance data. Foodborne Pathog Dis. 2020;17(1):23-8.
 88. İbrahim B, Durmaz G, Heydarlou MM. Enfeksiyöz ishallerde *Campylobacter jejuni* prevalansının çeşitli yöntemlerle araştırılması. Osmangazi Tıp Derg. 2016;42(5):474-81.
 89. Kirkpatrick BD, Tribble DR. Update on human Campylobacter jejuni infections. Current opinion in gastroenterology. 2011;27(1):1-7.
 90. Aktaş O, Tuncel E. *Campylobacter jejuni* in patients with diarrhea. Mikrobiyoloji bulteni. 1987;21(2):79-85.
 91. Lal A, Hales S, French N, Baker MG. Seasonality in Human Zoonotic Enteric Diseases: A Systematic Review. PLOS ONE. 2012;7(4):e31883.
 92. Doorduyn Y, Van Pelt W, Siezen CL, et al. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases. Epidemiol Infect. 2008;136(9):1225-34.
 93. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. BMJ. 1996;312(7028):414-5.
 94. Paisley JW, Mirrett S, Lauer BA, et al. Dark-field microscopy of human feces for presumptive diagnosis of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* enteritis. J Clin Microbiol. 1982;15(1):61-3.

95. Olson CK, Ethelberg S, van Pelt W, Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in industrialized nations. *Campylobacter*. 2008;163-89.
96. Kulkarni SP, Lever S, Logan JM, et al. Detection of campylobacter species: a comparison of culture and polymerase chain reaction based methods. *J Clin Pathol*. 2002;55(10):749-53.
97. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Campylobacter* infection [Internet]. 2021 [cited 25.11.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-campylobacter-infection?search=B>
98. Collins FM. Pasteurella, Yersinia, and Francisella. *Med Microbiol*. 1996;4:379.
99. McNally A, Thomson NR, Reuter S, Wren BW. 'Add, stir and reduce': *Yersinia spp.* as model bacteria for pathogen evolution. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(3):177-90.
100. Carniel E, Mazigh D, Mollaret HH. Expression of iron-regulated proteins in *Yersinia* species and their relation to virulence. *Infect Immun*. 1987;55(1):277-80.
101. Bottone EJ, Sheehan DJ. *Yersinia enterocolitica*: guidelines for serologic diagnosis of human infections. *Rev Infect Dis*. 1983;5(5):898-906.
102. Ojeda Rodriguez JA, Kahwaji CI. *Vibrio Cholerae*. [Updated 2021 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526099/>
103. Ramamurthy T, Nandy RK, Mukhopadhyay AK, et al. Virulence Regulation and Innate Host Response in the Pathogenicity of *Vibrio cholerae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10.
104. Zerbo A, Delgado RC, González PA. A review of the risk of cholera outbreaks and urbanization in sub-Saharan Africa. *J Biosaf Biosec*. 2020;2(2):71-6.
105. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet*. 2012;379(9835):2466-76.
106. Deen JL, von Seidlein L, Sur D, et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(2):e173.

107. Mohareb AM, Ivers LC. Disease and Famine as Weapons of War in Yemen. *N Engl J Med*. 2019;380(2):109-11.
108. Benenson AS, Islam MR, Greenough WB, 3rd. Rapid Identification of *Vibrio cholerae* by Darkfield Microscopy. *Bull World Health Organ*. 1964;30(6):827-31.
109. Taniuchi M, Islam K, Sayeed MA, et al. Etiology of diarrhea requiring hospitalization in Bangladesh by quantitative PCR, 2014-2018. *Clin Infect Dis*. 2020.
110. Ceccarelli D, Hasan NA, Huq A, Colwell RR. Distribution and dynamics of epidemic and pandemic *Vibrio parahaemolyticus* virulence factors. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:97.
111. Daniels NA, MacKinnon L, Bishop R, et al. *Vibrio parahaemolyticus* infections in the United States, 1973-1998. *J Infect Dis*. 2000;181(5):1661-6.
112. Ghenem L, Elhadi N, Alzahrani F, Nishibuchi M. *Vibrio parahaemolyticus*: a review on distribution, pathogenesis, virulence determinants and epidemiology. *Saudi J Med Med Sci*. 2017;5(2):93.
113. Heng S-P, Letchumanan V, Deng C-Y, et al. *Vibrio vulnificus*: an environmental and clinical burden. *Front Microbiol*. 2017; 8:997.
114. Fernández-Bravo A, Figueras MJ. An update on the genus *Aeromonas*: taxonomy, epidemiology, and pathogenicity. *Microorganisms*. 2020;8(1):129.
115. Spadaro S, Berselli A, Marangoni E, et al. *Aeromonas sobria* necrotizing fasciitis and sepsis in an immunocompromised patient: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014;8:315.
116. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002; 346(5): 334-9.
117. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Cmaj*. 2006;175(4):377-83.
118. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 2008;3(5):563-78.
119. Silva Júnior M. Recent changes in *Clostridium difficile* infection. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(1):105-9.

120. Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, et al. Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(2):94-7.
121. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;1027-34.
122. Büyükbaba B.Ö. *Clostridium difficile* infeksiyonu ön tanılı hastaların dışkı örneklerinde toksin A ve B'nin belirlenme sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2002;32(3-4):220-4.
123. Öztürk R. Antibiyotik ilişkili ishal: Tanı ve tedavi. *ANKEM Derg*. 2004; 18:82-6.
124. Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31(1):e00025-17.
125. Bourée P, Bisaro F. Diarrhées parasitaires. *La presse médicale*. 2007;36(4):706-16.
126. Genta RM. Diarrhea in helminthic infections. *Clin Infect Dis*. 1993;16 Suppl 2:S122-9.
127. Graczyk TK, Grimes BH, Knight R, et al. Detection of *Cryptosporidium parvum* and *Giardia lamblia* carried by synanthropic flies by combined fluorescent in situ hybridization and a monoclonal antibody. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(2):228-32.
128. Widmer G, Carmena D, Kváč M, et al. Update on *Cryptosporidium spp.*: highlights from the Seventh International Giardia and Cryptosporidium Conference. *Parasite*. 2020;27:14.
129. Singer SM, Fink MY, Angelova VV. Recent insights into innate and adaptive immune responses to *Giardia*. *Adv Parasitol*. 2019;106:171-208.
130. Torgerson PR, Devleesschauwer B, Praet N, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 11 Foodborne Parasitic Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med*. 2015;12(12):e1001920.
131. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):110-40.
132. Roberts DM, Craft JC, Mather FJ, et al. Prevalence of giardiasis in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;112(4):555-9.

133. Hill DR, Nash TE. Intestinal flagellate and ciliate infections. Tropical infectious diseases: Elsevier; 2006. p. 984-1002.
134. Heyworth MF. Diagnostic testing for Giardia infections. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014;108(3):123-5.
135. Begaydorova R, Nasakaeva GE, Tabagari SI, et al. Clinical and diagnostic features and treatment of giardiasis. Georgian Med News. 2014(236):55-61.
136. Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amebiasis. N Engl J Med. 2003;348(16):1565-73.
137. Weinke T, Friedrich-Jänicke B, Hopp P, Janitschke K. Prevalence and clinical importance of *Entamoeba histolytica* in two high-risk groups: travelers returning from the tropics and male homosexuals. J Infect Dis. 1990;161(5):1029-31.
138. Salit IE, Khairnar K, Gough K, Pillai DR. A possible cluster of sexually transmitted *Entamoeba histolytica*: genetic analysis of a highly virulent strain. Clin Infect Dis. 2009;49(3):346-53.
139. Ravdin J, Petri W. *Entamoeba histolytica* (amebiasis). Principles and practice of infectious diseases. 1990:2036-49.
140. González-Ruiz A, Haque R, Aguirre A, et al. Value of microscopy in the diagnosis of dysentery associated with invasive *Entamoeba histolytica*. J Clin Pathol. 1994;47(3):236-9.
141. Morris A, Robinson G, Swain MT, Chalmers RM. Direct sequencing of cryptosporidium in stool samples for public health. Front Public Health. 2019;7:360.
142. Chen L, Hu S, Jiang W, et al. *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* subtypes in crab-eating macaques. Parasit Vectors. 2019;12(1):1-9.
143. El-Alfy E-S, Nishikawa Y. Cryptosporidium species and cryptosporidiosis in Japan: a literature review and insights into the role played by animals in its transmission. J Vet Med Sci. 2020;82(8):1051-67.
144. Lamps LW, Lai KK, Milner Jr DA. Fungal infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised host-an update. Adv Anat Pathol. 2014;21(4):217-27.

145. Talwar P, Chakrabarti A, Chawla A, et al. Fungal diarrhoea: association of different fungi and seasonal variation in their incidence. *Mycopathologia*. 1990;110(2):101-5.
146. Hassan N-A, Lim YA, Mahmud R, et al. Molecular diagnosis of microsporidia among immunocompromised patients in Kuala Lumpur, Malaysia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2018;99(6):1562.
147. Han B, Weiss LM. Microsporidia: obligate intracellular pathogens within the fungal kingdom. *Microbiology spectrum*. 2017;5(2):5.2. 03.
148. Stanyevic B, Sepich M, Biondi S, et al. The evolving epidemiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Italy. *Eur J Pediatr*. 2021.
149. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, et al. Acute Gastroenteritis in Children of the World: What Needs to Be Done? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):694-701.
150. Kilic AO, Atwan HM, Yazar A, Fatih A. Evaluation of children with acute gastroenteritis in Konya region. *Family Practice and Palliative Care*. 2021;6(1):1-6.
151. Yorulmaz A, Özdem S, Yücel M, ark. Konya’da akut gastroenterit tanısı ile hastaneye yatırılarak izlenen çocukların demografik özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2018;16(3):1-15.
152. Calderaro A, Martinelli M, Buttrini M, et al. Contribution of the FilmArray® Gastrointestinal Panel in the laboratory diagnosis of gastroenteritis in a cohort of children: a two-year prospective study. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(5):514-21.
153. Coşkun USŞ, Kasap T. Frequency of rotavirus and adenovirus in pediatric patients with acute gastroenteritis. *J Contemp Med*. 2019;9(1):85-8.
154. Çiftçi N, Maçın S. Adenovirüs ve Rotavirüs Gastroenterit Sıklığının Araştırılması. *Sağlık Akademisi Kastamonu*. 6(1):43-51.
155. Kirişçi Ö, Muratdağı G. Bir Devlet Hastanesine Akut Gastroenterit ile Başvuran Hastalarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Enfeksiyonu Sıklığı. *Sakarya Tıp Derg*. 9(4):585-91.
156. Üstebay S, Üstebay DÜ, Ertekin Ö. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Adenovirüs ve Rotavirüs Sıklığı. *Kafkas J Med Sci*. 2019;9(1):6-10.

157. Dey SK, Sharif N, Sarkar OS et al. Molecular epidemiology and surveillance of circulating rotavirus among children with gastroenteritis in Bangladesh during 2014-2019. PLoS One. 2020;15(11):e0242813.
158. Aslantaş M, Kılıçaslan Ö, Engin MMN, et al. Akut viral gastroenterit olan çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus prevalansı: Bir üçüncü basamak hastane verileri. Fam Pract Palliat Care. 2017;2(3):1-5.
159. Bozok T, Bozok TŞ. Üçüncü basamak bir hastanede rotavirüs, enterik adenovirüs ve enterik parazit enfeksiyonlarının prevalansı ve demografik özellikleri: Altı yıllık retrospektif kesitsel çalışma. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 2021;14(2):199-207.
160. Özkan EA, Yeşilyurt E, Çılsal Z, ark. Akut Gastroenteritlerle Çocuk Polikliniğine Başvuran Hastalardaki Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığı. Frequency of Rotavirus and Enteric Adenovirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis Admitted to Children Outpatient Clinic. Bozok Tıp Dergisi. 2020;10(3):61-4.
161. Chung N, Wang SM, Shen CF, et al. Clinical and epidemiological characteristics in hospitalized young children with acute gastroenteritis in southern Taiwan: According to major pathogens. J Microbiol Immunol Infect. 2017;50(6):915-22.
162. Özmen Ş, Acıpayam C, Güneş H, ark. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Etkenlere Göre Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması. STED.29(3):161-7.
163. González GG, Liprandi F, Ludert JE. Molecular epidemiology of enteric viruses in children with sporadic gastroenteritis in Valencia, Venezuela. J Med Virol. 2011;83(11):1972-82.
164. Diraa MG, Al-ezzi Jİ, Hussein AA. Detection of Human Norovirus among Children with Gastroenteritis in Diyala Governorate. Pediatr Pract Res 2020; 8(1): 1-6.
165. Yılmaz İ, Salman N , Sütçü M, ark. Akut gastroenteritli çocuklarda Norovirüs, Rotavirüs ve Adenovirüs sıklığı. Çocuk Derg. 2015;15(2):51-5.
166. De Francesco MA, Lorenzin G, Meini A, et al. Nonenteric Adenoviruses Associated with Gastroenteritis in Hospitalized Children. Microbiol Spectr. 2021;9(1):e0030021.
167. Lu L, Zhong H, Xu M, et al. Molecular and epidemiological characterization of human adenovirus and classic human astrovirus in

- children with acute diarrhea in Shanghai, 2017-2018. BMC Infect Dis. 2021;21(1):713.
168. Gelaw A, Pietsch C, Liebert UG. Genetic diversity of human adenovirus and human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Northwest Ethiopia. Arch Virol. 2019;164(12):2985-93.
 169. Fleckenstein JM, Matthew Kuhlmann F, Sheikh A. Acute Bacterial Gastroenteritis. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(2):283-304.
 170. Tseng CF, Chiu NC, Huang CY, et al. The epidemiology of non-typhoidal Salmonella gastroenteritis and Campylobacter gastroenteritis in pediatric inpatients in northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(3):449-55.
 171. Mahmoudi S, Pourakbari B, Moradzadeh M, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* and *Shigella* spp. among children with gastroenteritis in an Iranian referral hospital. Microb Pathog. 2017;109:45-8.
 172. Abebe W, Earsido A, Taye S, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility patterns of Shigella and Salmonella among children aged below five years with Diarrhoea attending Nigist Eleni Mohammed memorial hospital, South Ethiopia. BMC Pediatr. 2018;18(1):241.
 173. Soofi SB, Habib MA, von Seidlein L, et al. A comparison of disease caused by Shigella and Campylobacter species: 24 months community based surveillance in 4 slums of Karachi, Pakistan. J Infect Public Health. 2011;4(1):12-21.
 174. Jeffs E, Williman J, Martin N, et al. The epidemiology of non-viral gastroenteritis in New Zealand children from 1997 to 2015: an observational study. BMC public health. 2019;19(1):1-9.
 175. Borucu R, Çaycı YT, Birinci A. Klinik örneklerden Campylobacter türlerinin üretilmesinin araştırılması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. Kocaeli Üniv Sağ Bil Derg. 2019;5(1):15-9.
 176. Aktaş O, Tuncel E. *Campylobacter jejuni* in patients with diarrhea. Mikrobiyol Bul. 1987;21(2):79-85.
 177. Causes of acute infectious diarrhea and other foodborne illnesses in resource-rich settings. In: Bloom A, ed. UpToDate. Dec 2021. [Cited 25.12.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes->

of-acute-infectious-diarrhea-and-other-foodborne-illnesses-in-resource-rich-settings.

178. Topal İ. Bir Eğitim Hastanesinde Pediatrik Hastalarda Gastroenterit Etkenlerinin Değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2019;20(1):188-94.
179. Barati M, Taghipour A, Bakhshi B, et al. Prevalence of intestinal parasitic infections and *Campylobacter spp.* among children with gastrointestinal disorders in Tehran, Iran. Parasite Epidemiol Control. 2021;13:e00207.
180. Bauhofer AFL, Cossa-Moiane I, Marques S, et al. Intestinal protozoan infections among children 0-168 months with diarrhea in Mozambique: June 2014 - January 2018. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(4):e0008195.
181. Maçın S, Kaya F, Ergüven S, Akyön Y. Microbiological evaluation of an acute gastroenteritis outbreak. Cukurova Med J. 2017;42(4):617-22.
182. Seguí R, Muñoz-Antoli C, Klisiowicz DR, et al. Prevalence of intestinal parasites, with emphasis on the molecular epidemiology of *Giardia duodenalis* and *Blastocystis sp.*, in the Paranaguá Bay, Brazil: a community survey. Parasit Vectors. 2018;11(1):490.
183. Villamizar X, Higuera A, Herrera G, et al. Molecular and descriptive epidemiology of intestinal protozoan parasites of children and their pets in Cauca, Colombia: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2019;19(1):190.
184. Tellevik MG, Moyo SJ, Blomberg B, et al. Prevalence of *Cryptosporidium parvum/hominis*, *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* among young children with and without diarrhea in Dar es Salaam, Tanzania. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(10):e0004125.