

T.C

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT İSHALLE BAŞVURAN ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK, SOSYODEMOGRAFİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İbrahim ERTEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hasan KAHVECİ

ERZURUM -2017

T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİMVE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT İSHALLE BAŞVURAN ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK, SOSYODEMOGRAFİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İbrahim ERTEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan KAHVECİ

ERZURUM -2017

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : İbrahim ERTEN **UZMANLIK DALI: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**

TEZİN ADI: Akut İshalle Başvuran Çocuk Hastaların Klinik, Sosyodemografik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi.

1- Sayfa Sayısı	**: 99**
2- Tablo Sayısı	**: 15**
3- Şekil Sayısı	**: 3**
4- İstatistik Sayısı	**: 15**
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	**: 124, BAŞARILI**
6- Yazı Tertibi	**: BAŞARILI**
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	**: BAŞARILI**
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	**: BAŞARILI**
9- Orijinal Olup Olmadığı	**: ORİJİNAL**

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye
Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Erzurum BEAH Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Eğitim Sorumlusu

Üye
Doç. Dr. Ali İŞLEK
Erzurum Atatürk Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üye
Yrd.Doç. Dr. Halil KESKİN
Erzurum Atatürk Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ONAY
Başarılıdır.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yrd.Doç.Dr. Orhan DELİCE
Başhekim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **IV**

ÖZET ..... **V**

ABSTRACT ..... **VI**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VII**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **X**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **XI**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Tanım 2

2.2. Patogenez 2

2.2.1. Sekretuvar ishal 3

2.2.2. Ozmotik ishal 3

2.2.3. İnflamatuvar ishal 3

2.2.4. Motilite bozukluğuna bağlı ishaller 4

2.2.5. Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı olarak gelişen ishaller 4

2.3. Epidemiyoloji 4

2.4. Etiyoloji 5

2.5. Akut gastroenteritlerde etkene göre sınıflandırma 10

2.5.1. Akut Viral Gastroenteritler 10

2.5.1.1. Rotavirüsler 10

2.5.1.2. Adenovirüsler 13

2.5.1.3. Norovirüsler 15

2.5.2. Akut Bakteriyel Gastroenteritler 16

2.5.2.1. *Salmonella* türleri 17

2.5.2.2. Shigella 19
2.5.2.3. *Escherichia coli* 20
2.5.2.3.1. *Enterotoksijenik E.coli* (ETEC) 20
2.5.2.3.2. *Enterohemorajik E.coli* (EHEC) 20
2.5.2.3.3. *Enteroinvazif E.coli* (EIEC) 21
2.5.2.3.4. *Enteropatojenik E.coli* (EPEC) 21
2.5.2.3.5. *Enteroagregatif E.coli* (EAEC) 21
2.5.2.4. *Campylobacter jejuni* 21
2.5.2.5. *Vibrio cholera* 22
2.5.2.6. *Vibrio parahemolyticus* 23
2.5.2.7. *Vibrio vulnificus* 23
2.5.2.8. Yersinia enterocolitica/ Yersinia pseudotuberculosis 24
2.5.2.9. Clostiridium difficile 24
2.5.2.10. *Clostiridium perfringens* 25
2.5.3. Akut Paraziter Gastroenteritler 25
2.5.3.1. *Giardia intestinalis* 25
2.5.3.3. *Cryptosporidium* 27
2.6. İshal gelişimine zemin hazırlayan faktörler ve ishalden koruyucu önlemler 27
2.7. Akut Gastroenteritlerde Klinik 28
2.8. Akut Gastroenteritlerde Laboratuvar 29
2.9. Akut Gastroenteritlerde Tedavi / Korunma 30
3. GEREÇ ve YÖNTEM 37
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve klinik değerlendirme 37
3.2. Laboratuvar Analizleri 39
3.3. İstatistiksel Değerlendirme 41

4. BULGULAR **43**

5. TARTIŞMA **49**

6. SONUÇLAR **60**

7. KAYNAKLAR **65**

EKLER **77**

EK-1. HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU **77**

EK 2. AGE TAKİP FORMU **81**

EK-3. DÜNYA TIP BİRLİĞİ HELSİNKİ BİLDİRGESİ (Çalışmaya Katılanların İmzasıyla) **83**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve becerilerinden faydalandığım; mesleki, bilimsel ve insani öğretilerini esirgemeyen,üzerimizden ilgi ve emeğini eksik etmeyen, her fırsatta tecrübelerini bizimle paylaşan, değerli hocalarım, başta eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Doç. Dr. Sn. Hasan KAHVECİ ve Doç. Dr. Sn. Atilla ÇAYIR'a, tez danışmanı yardımcılığımı üstlenen, yoğun polikliniğine rağmen tezimin fikir aşamasından bitimine kadar sabırve katkılarıylakıymetli vaktini hiç esirgemeyenÇocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Dr. Soner Sertan KARA'ya, hastanemizden ayrılmadan önce tez danışman yardımcılığımı üstlenmiş olan ve bu nedenle tezimde emeği geçen, asistanlık eğitimim boyunca klinik deneyim ve tecrübeleriyle,samimi ve hoşgörülü kişiliğiyle bizlere iyi bir öğretmen olanÇocuk Gastroenteroloji Uzmanı Dr. Burcu VOLKAN'a,tezimin istatistiksel analizinde değerli katkıları için Çocuk Allerji ve İmmunoloji uzmanı Dr. Murat ÇAPANOĞLU'na, laboratuvar tetkik ve analizine katkıları için Dr. Hülya ASLAN'a, eğitimim süresince servis ve polikliniklerde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm mesai arkadaşlarıma, sevgi ve destekleriyle bu günlere gelmemde emeği geçen aileme teşekkür ederim…

ÖZET

Akut İshalle Başvuran Çocuk Hastaların Klinik, Sosyodemografik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi

İshal, gaita su içeriğinde hacminde ve genellikle dışkılama sıklığında artış ile karakterize bağırsak hareketlerindeki değişiklik olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda, akut ishal ile başvuran çocuk hastaların klinik, etiyolojik ve sosyodemografik verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve akut ishal tanısı alan hastalar dahil edildi.

Çalışmamızda, hasta yoğunluğu 6-24 aylık yaş grubunda daha fazlaydı (%38,5). Olguların % 33,5'inde en az bir etken saptandı ve etken mikroorganizma saptanabilen ishallerin %65'i viral, %19,2'si bakteriyel, %10,8'i paraziter etkenlerden kaynaklanırken %4,8'inde ise çoklu etken tespit edildi. Etken saptananlar arasında en sık rotavirüs (%50,6) tespit edildi (p>0,05). Genel olarak bakteriyel ve paraziter ishallerin 6 aydan sonra ve özellikle 6-24 ay yaş grubunda daha fazla olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların sadece 3'ünün rotavirus aşısının yapılmış olmasının, aşılama konusundaki bilgi eksikliği, düşük sosyoekonomik düzey veya rotavirüs aşılaması yapılmış olan hastaların bu çalışma süresi boyunca hastaneye başvurmamış olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastaların anne sütü alma süresi ortalama 13,8 ay olduğu, ek gıdaya ortalama 5,48. ayda başlandığı ve bu sürelerin DSÖ önerileriyle uyumlu olduğu görüldü. Hastaların 54'ünde (%23) başvuru öncesi antibiyotik, 26'sında (%11,1) başvuru sırasında propiyotik kullanma öyküsü vardı.

Olguların %29'u şiddetli ishal tablosuyla başvurdu. Paraziter ishallerin daha sık şiddetli ishal geçirdiği görüldü (p:0,1). Dehidratasyon düzeyi veya ishal şiddeti açısından etiyolojik nedenlere dağılımında istatistiksel anlamlı bir fark oluşmazken, 6-24 aylık yaş grubu olguların şiddetli ishal sıklığının daha fazla olduğu görüldü (p:0,03).

Gaytada gizli kan pozitifliği bakteriyel ishallerde daha sık görüldü. Sıvı-elektrolit düzensizliği açısından hiponatremi (p:0,01) bakteriyel ishallerde; hipokalemi (p:0,002) ise paraziter ishallerde istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç olarak, akut gastroenterit çocukluk çağının sık görülen ve mortal seyreden hastalıklarındandır. Etiyolojik nedenlerin ve ishal risk faktörlerinin iyi bilinmesi, altyapının düzeltilmesi, uygun içme suyu kullanımı, sağlık ve hijyen davranışlarının düzeltilmesi, aşılama programlarının uygulanması, anne sütünün teşviki ve etkin tedavi uygulamalarıyla ishal önlenebilir ve tedavi edilebilir bir sağlık sorunudur.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı ishalleri, akut ishal, mikroorganizma, rotavirus

ABSTRACT

Clinical, Sociodemographic and Laboratory Features of Patients With Acute Diarrhea

Diarrhea, one of the most important cause of childhood morbidity and mortality, has been described as a change in bowel movements as an increase in water content and volume of the stool, and usually increase in the frequency of defecation. İn this study, we aimed to investigate the clinical, etiological and sociodemographic data of children with acute diarrhea.

In this study, patients, with acute diarrhea, who applied to the Erzurum Regional Education and Research Hospital Clinics of Child Health and Diseases, Pediatric Infectious Diseases, and Pediatric Gastroenterology were included.

In our study, patient intensity was higher in the 6-24 month age group (38.5%). At least one agent was detected in 33.5% of the cases and 65% of the diarrhea in which the causative microorganism was detected was viral, 19.2% was bacterial, 10.8% was caused by parasitic agents and besides, 4.8% of all cases was caused by multiple agents. Rotavirus (50.6%) was the most frequent determinant ($p > 0.05$). In general, bacterial and parasitic diarrhea was observed after 6 months and especially in the age group of 6-24 months. Only 3 of the patients enrolled in the study had rotavirus vaccination. It was thought that the reason may caused by the lack of information on vaccination, by the low socioeconomic level of population, or by the lack of hospital admission of the patients who received rotavirus vaccination before, during this study period. The mean duration of breastfeeding was 13.8 months and the mean age of supplementary food starting was 5.48 months in the patients, and it was seen that these periods were compatible with WHO recommendations. Before admission, 54 of patients (23%) had the history of antibiotic use, and 26 of patients (11.1%) had probiotic use.

Twenty nine percent of the cases presented with severe diarrhea. Parasitic diarrhea was more frequent than others in terms of severity of diarrhea during admission (p: 0,1). Although there was no statistical significance in the distribution of etiologic factors in terms of dehydration level or severity of diarrhea,the frequency of severe diarrhea in 6-24 month age group was higher than others (p: 0,03).

Occult blood positivity in the stool sample was more frequent in bacterial diarrhea.In terms of fluid-electrolyte disturbances, hyponatremia (p: 0,01) in acute bacterial diarrhea and hypokalemia (p: 0.002) in acute parazitic diarrhea were statistically valuable.

In conclusion, acute gastroenteritis is a common and mortal disease of childhood. It is a preventable and treatable health care problem due to the well known etiologic factors and diarrheal risk factors, improvement of infrastructures, use of appropriate drinking water, correction of health and hygiene behaviors, application of vaccination programs, promotion of breast-feeding, and use of effective treatment modalities.

Key Words: childhood diarrhea, acute diarrhea, microorganism, rotavirus

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFR	: Akut faz reaktanları
AGE	: Akut gastroenterit
BUN	: Kan üre nitrojeni
B12	: B12 vitamini
cAMP	: Siklik adenozin mono fosfat
CDC	: Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CDS	: Kliniksel dehidratasyon skalası
CIE	: Kontr Immun Elektroforez
cGMP	: Siklik guanozin mono fosfat
CRP	: C-reaktif protein
C.difficile	*: Clostridium difficile*
C.jejuni	*: Campylobacter jejuni*
C/S	: Sezeryan
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ (=WHO)	: Dünya sağlık örgütü
EAEC (=EAggEC)	: Enteroagregatif *Escherichia coli*
EBEAH	: Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi
EHEC	: Enterohemorajik *Escherichia coli*
EİEC	: Enteroinvaziv *Escherichia coli*
ELISA	: Enzim linked immunoabsorbent assay
EPEC	: Enteropatojenik *Escherichia coli*
ETEC	: Enterotoksijenik *Escherichia coli*
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu

E. Coli : *Escherichia coli*

E. histolytica *: Entamoeba histolytica*

GGK : Gaitada gizli kan

GİS : Gastrointestinal sistem

G. duodenalis *: Giardia duodenalis*

G. intestinalis *: Giardia intestinalis*

HCO3 : Bikarbonat

Hgb : Hemoglobin

HÜS : Hemolitik üremik sendrom

IFAT : İmmunfloresan antijen testi

IgA : İmmunglobulin A

IHA : İndirekt hemaglutinasyon

İBD : İnflamatuvar bağırsak hastalığı

İM : İntramusküler

İV : İntravasküler

KCI : Potasyum klorür

LA : Lateks aglutinasyon

MVS : Modifiye vesikari skoru

NaCI : Sodyum klorür

NSVY : Normal spontan vajinal yolla

ORS : Oral rehidratasyon solusyonu

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

Plt : Trombosit

P.O : Per oral

RNA : Ribonükleik asit

RV+ : Rotavirüs pozitif

RV- : Rotavirüs negatif

RT-PCR : Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

SDS : Standart Deviasyon Skoru

SF : Serum fizyolojik

SMX : Sulfametoksazol

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

SS : Standart sapma

STEC : Shiga toxin–üreten *Escherichia coli*

S. boydii *: Shigella boydii*

S. dysenteriae *: Shigella dysenteriae*

S. flexneri *: Shigella flexneri*

S. paratyphi *: Salmonella paratyphi*

S. sonnei *: Shigella sonnei*

S. typhi *: Salmonella typhi*

TMP : Trimetoprim

TTP : Trombotik trombositopenik purpura

USA : Amerika Birleşik Devletleri

ÜSYE : Üst solunum yolu enfeksiyonu

VA : Vücut ağırlığı

VKİ : Vücut kitle indeksi

V. parahemolyticus *: Vibrio parahemoliticus*

V. vulnificus *: V. vulnificus*

WBC : Beyaz kan hücresi

Y. pseudotuberculosis *: Yersinia pseudotuberculosis*

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. Rotavirus elektron mikroskopik görünüm..... 11

Şekil 2.2. Adenovirusun elektron mikroskopik görünüm..... 14

Şekil 2.3. Norovirus elektron mikroskopik görünüm..... 15

TABLOLAR DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Tablo 2.1. Çocuklarda akut gastroenterit (AGE) etkenleri 7

Tablo 2.2. Avrupa'da çocuklarda görülen enfeksiyöz ishal etkenleri ve sıklığı 8

Tablo 2.3. Gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda yaşa göre enfeksiyöz ishal etkenleri ve sıklığı. 9

Tablo 2.4. Dünya genelinde rotavirüs hastalık yükü 11

Tablo 2.5. Ülkemizde İshallerden İzole Edilen Bakteriyel Etkenler ve Sıklıkları 17

Tablo 2.6. DSÖ'nün 2016 yılında güncellenmiş ORS içeriği 31

Tablo 2.7. Dehidratasyon derecesine göre rehidratasyon ve replasman tedavisi (2) 32

Tablo 2.8. Enfeksiyöz İshalde Antibiyotik Tedavisi 34

Tablo 3.1. Çocuklar için Kliniksel Dehidratasyon Skalası (CDS) 38

Tablo 3.2. Modifiye Vesikari skorlaması (MVS) 39

Tablo 4.1. Hastaların gaita tetkik sonuçlarının dağılımı 43

Tablo 4.2. Etkenlerin yaş gruplarına dağılımı 44

Tablo 4.3. Hastaların demografik özellikleri 45

Tablo 4.4. Semptomların etkenlere dağılımı 46

Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar özellikleri 48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağının sık görülen hastalıklarından olan ishal, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İshal, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Enfeksiyöz ishal etiyolojisinde rol oynayan temel etkenler bir kısım virüsler, bakteriler ve enteroparazitlerdir.İshal süresine bağlı olarak akut, persistan veya kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Ondört günün altında süren ve genel olarak enfeksiyöz nedenli olan ishal, akut gastroenterit(AGE) olarak tanımlanmaktadır. İshalin gelişiminde, şiddetinde veya seyrinde, altta yatan etken ve çocuğa ait klinik özellikler kadar, hastanın ve ailesinin ekonomik, kültürel, çevresel ve sosyodemografik özellikleri de belirleyici olmaktadır.

Çalışmamızda, akut ishal ile başvuran çocuk hastaların klinik, etiyolojik ve sosyodemografik verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İshal, klinik uygulama kılavuzları ve konsensus bildirilerinde, gaita su içeriği, hacmi ve genellikle dışkılama sıklığında artış ile karakterize bağırsak hareketlerindeki değişiklik olarak tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde gaita su içeriğindeki artış en önemli kriterdir ve gaita kıvamı sert ise pasaj sıklığı artsa bile bu durum ishal olarak tanımlanmaz (1). İshal enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Enfeksiyöz ishal genel olarak gastroenterit olarak adlandırılmaktadır ve gastrointestinal yolun bakteriyel, viral veya parazitik patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonlarını tarif eder. Çoğunlukla besin kontaminasyonu kaynaklı gelişen bu enfeksiyonlara ishal ve kusmanın yanında karın ağrısı ve ateş gibi semptom ve sistemik bulgular da eşlik etmektedir (2).

İshal, süresine bağlı olarak akut, persistan veya kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut ishal genel olarak 24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda, artmış hacim ve sulu kıvamda dışkılama olmasıdır. Tipik olarak 7 günden kısa sürer ve 14 günü geçmez. Ancak, özellikle yaşamın ilk aylarında dışkılama sayısından ziyade dışkı kıvamının daha önceki dışkı kıvamına göre değişmesi diyarenin daha iyi bir göstergesidir (3). Üç ayın altındaki çocuklarda da fizyolojik dışkılama sıklığı daha fazladır ve besleme özelliklerine göre değişiklik gösterir. On dört günden uzun süren ishal persistan, otuz günden uzun süren ishal ise kronik ishal olarak tanımlanmaktadır.

2.2. Patogenez

İshal, patogenezinde rol alan mekanizmaya göre sekretuvar, ozmotik ve inflamatuvar nedenlere, motilite bozukluğuna veya emilim yüzeyinin azalmasına bağlı oluşabilir. Gastrointestinal sistemde villus hücreleri absorbsiyonda rol alırken, kript hücreleri sekresyon fonksiyonunu yerine getirmektedir. Mikroorganizmalar bağırsakta

adherens, kolonizasyon, toksin üretimi, artmış patojen sayısı ve invazyon yeteneği gibi faktörlerle hastalığa sebep olmaktadır. Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak ince bağırsaktan kolona, kolonun da kompansasyon mekanizmasını aşan miktarda sıvı geçişi olursa veya kolon hastalıklarına bağlı olarak bağırsakların sekresyon ve absorbsiyon dengesindeki bozukluklarına bağlı olarak ishal görülür. Patogenezde rol alan bu etmenler ışığında ishal 5 farklı mekanizma ile oluşur.

2.2.1. Sekretuvar ishal

Gastrointestinal sistemin sekresyon ve absorbsiyon dengesinin sekresyon lehine bozulmasıyla karakterize, birtakım endojen ve ekzojen nedenlerle oluşan ishallerdir. Bağırsaktan sodyum transportuna sekonder sıvı absorbsiyonunu sağlayan sodyum pompalarının transport mekanizmasını inhibe eden sekonder habercilerin (cAMP, cGMP gibi) konsantrasyonunu arttıran durumlar (enterotoksijenik *E.Coli* ve kolera ishallerinde olduğu gibi), bağırsaktan NaCI absorbsiyonunu azaltırken bağırsak lümenine sıvı geçişini artırarak sekretuvar ishallere neden olurlar. Laksatifler, prostaglandinler, bakteriyel toksinler sekresyonu artıran ekzojen faktörleri oluştururken, bazı hormonlar ve enterotoksinler endojen nedenlere örnek olarak verilebilir.

2.2.2. Ozmotik ishal

Bağırsak lümenine alınan ve bağırsaktan absorbe edilemeyen moleküllerin (laktuloz, polietilen glikol gibi), lümen içi ozmotik basıncını artırmasına bağlı, lümen içine sıvı artışıyla karakterize ishallerdir. Dışkı suludur ve lökosit içermez.

2.2.3. İnflamatuvar ishal

Bağırsak duvarının invazyonu ile oluşan inflamasyona bağlı, inflamasyon kaskadında ortaya çıkan araşidonik asit gibi metabolitlerin bağırsak motilite ve sekresyonunu artırması sonucu gelişen ishallerdir. İnflamatuvar ishalde gaita; inflamasyona bağlı olarak, kan, mukus ve lökosit ihtiva edebilir. Bu tip ishallere,

Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter gibi bakteri kaynaklı ve *E. Histolytica* gibi amip kaynaklı ishaller örnek olarak verilebilir.

2.2.4. Motilite bozukluğuna bağlı ishaller

İntestinal motilitenin yavaşlamasına veya artmasına bağlı olarak gelişen ishallerdir. Genellikle kronik ishale neden olurlar. Skleroderma gibi hastalıklarda bağırsak motilitesi yavaşlar, buna bağlı olarak lümende bakteriyel aşırı çoğalma olur ve ishal gelişir. Diğer yandan enfeksiyonlar, hipertiroidizm, karsinoid sendrom, irritabl bağırsak sendromu, damping sendromu gibi durumlarda motilitenin artması sonucu, emilim için yeterli temas süresinin olmamasına bağlı gelişen ishaller de bu gruba örnektir.

2.2.5. Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı olarak gelişen ishaller

Bağırsak rezeksiyonları, fistüller, mukozal hastalıklar gibi emilim yüzeyinin azalmasına ve bağırsaktan geçiş süresinin kısalmasına neden olan durumlar, malabsorbsiyon ve ishale yol açarlar.

2.3. Epidemiyoloji

Çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan biri olan ishal, çocuklarda mortalite ve morbiditenin en sık iki nedeninden biridir (2, 3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 5 yaş altındaki çocuklarda mortalitenin en sık ikinci nedenidir ve bu yaş grubunda her yıl yaklaşık 760.000 ishal kaynaklı çocuk ölümü görülmektedir (4). 2010 yılında gelişmekte olan ülkeler genelinde %80'den fazlası Güney Asya ve Afrika'da olmak üzere, 5 yaş altı çocuklarda, 1,731 milyar ishal olgusu görülmüş ve bunların 36 milyonu şiddetli seyretmiştir (2). Avrupa'da her çocuk yaşamının ilk üç yılında, yılda 0,5 ile 2 arasında AGE atağı geçirmektedir (3). Ülkemiz gibi, gelişmekte olan ülkelerde de 5 yaş altı çocuklarda mortalitenin en sık üç nedeninden birisi ishaldir (5). Sağlık Bakanlığı'na ait 2014 verilerinde 6 aylık periyotta 0-6 yaş grubu çocukların

%33.2'sinin en az 1 kez ishal atağı geçirdiği belirtilmiştir (6). İshale bağlı küresel mortalite yıllar içerisinde hızla düşmekte olup, ishal insidansı son iki dekatta çocuk başına 3,4 ataktan yaklaşık 2,9 atağa gerilemiştir (2). İshal ilişkili mortalitedeki bu düşüş, infant ve çocuk beslenmesindeki gelişmeler kadar, rotavirus aşılama programlarının ve gelişmiş tedavi yaklaşımlarının bir sonucu olarak görülmektedir (2).

2.4. Etiyoloji

İshalin etiyolojisinde rol oynayan başlıca etkenler virüsler (*adenovirüs, astrovirüs, calicivirüs, enterovirüs ve rotavirus,* vb.), bakteriler (*Campylobacter jejuni, Escherichia coli, salmonella spp., Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica, Aeromonas spp.,* vb.) ve enteroparazitlerdir(*Giardia spp., Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica,* vb.). Akut gastroenterit prevalansı ve etiyolojide yer alan bakteri, virüs ve parazit sıklığı hastanın bulunduğu bölgenin coğrafi yapısı ve popülasyonun ekonomik durumuyla da ilişkilidir (7). Az miktarda inokulum ile enfeksiyöz olabilen enteropatojenler (*Shigella, enterohemorrhagic Escherichia coli, Campylobacter jejuni,* norovirüsler, rotavirüs, *Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Entamoeba histolytica*) kişiden kişiye temasla bulaşabilirken, kolera gibi, diğer patojenler genellikle gıda ve su kaynaklarının kontaminasyonu ile ortaya çıkarlar (2). Yapılan hastane veya toplum bazlı çalışmalarda, olguların yarısından en az bir patojenik enterik mikroorganizma izole edilmiştir(8-10). İshal etiyolojisinde farklı coğrafyalar, farklı yaş grupları ve farklı mevsimsel özellikler için öne çıkan etken mikroorganizma sıklığı da farklılık arz eder (8, 10, 11). Rotavirus, dünya genelinde çocuklarda AGE'nin en sık etkenidir. Batı Avrupa toplumunda yapılmış kapsamlı bir çalışma rotavirus kaynaklı AGE insidansının her 100 kişide 1,33-4,96 olduğunu göstermiştir(12). Norovirüs genel olarak AGE'nin ikinci en sık sebebi olmakla birlikte, bazı çalışmalarda en sık etken olarak saptanmış olup, rotavirus aşılama programları sonrası dünya

genelinde ilk sıraya geçmesi beklenmektedir (9). Avrupalı çocuklarda norovirüs kaynaklı AGE'lerin %10-15'i hastane yatışı gerektirmekte ve özellikle de GII ve Bristol alt grup genotipleri daha şiddetli AGE atağına sebep olmaktadır (3, 13, 14). İngiltere'de yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada, AGE etiyolojisinde salmonella kaynaklı ishallerde düşüş ancak norovirüs ve sapovirüs kaynaklı ishallerde artış olduğu görülmüştür (3, 15). Dünya genelinde yaygınlığı artan *Clostridium Difficile* dahil bakteriyel (özellikle *Campylobacter* ve *Salmonella*) ve protozoal organizmalar gibi antibiyotik tedavisi gerektiren bakteri veya parazit kaynaklı ishaller pediyatrik yaş grubunda daha az sıklıkla görülmektedir (3, 16, 17). *Giardia* kaynaklı AGE, immün kompetan çocuklarda nadir görülür (3, 18, 19). Avrupalı çocuklarda gaitada *Giardia* ve *Cryptosporidium* taşıyıcılığı düşük saptanmış, enfeksiyonlarının da genellikle asemptomatik seyrettiği görülmüştür (3, 19).

İshal olgularında ishalin süresi çok önemlidir. Akut, persistan veya kronik ishallerin etiyolojisi ve ayırıcı tanısı çok farklı olduğu gibi, tedavi yaklaşımları da farklılıklar içerir. Bu çalışmada incelenen akut ishaller, enfeksiyöz, nütrisyonel ve emosyonel nedenlerle ya da antibiyotik kaynaklı, metabolik bozukluklar ve neoplastik hastalıklarla ilişkili olabilir (20). Çocukluk çağında akut ishaller en sık enfeksiyöz nedenlidir ve olgunun yaşadığı bölgenin coğrafi özellikleri ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyinden etkilenir. Sosyoekonomik koşulların kötü, popülasyonun eğitim düzeyi ve çevre bilincinin gelişmemiş, içme suyu kaynaklarının ve kanalizasyon sistemlerinin yetersiz olduğu toplumlarda ishal kaynaklı mortalite ve morbidite, gelişmiş toplumlara kıyasla daha yüksektir (21).

Çocukluk çağında görülen enfeksiyöz ishal etkenleri aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Tablo 2.1. Çocuklarda akut gastroenterit (AGE) etkenleri (22)

Virüsler	**Protozoa**	**Bakteriler**	**Helmint**
Rotavirüsler Norovirüsleri (Norwalk-like virüsleri) Enterik adenovirüsleri Calicivirüsleri Astrovirüsler Enterovirüsler	*Cryptosporidium* *Giardia lamblia* *Entamoeba histolytica*	*Campylobacter jejuni* Nontyphoid *Salmonella spp* Enteropatojenik *E.coli* *Shigella spp* *Yersinia enterocolitica* Shiga toxin üreten *E.coli* *Salmonella typhi* ve *S.paratyphi* *Vibrio cholerae*	Strongyloides stercoralis

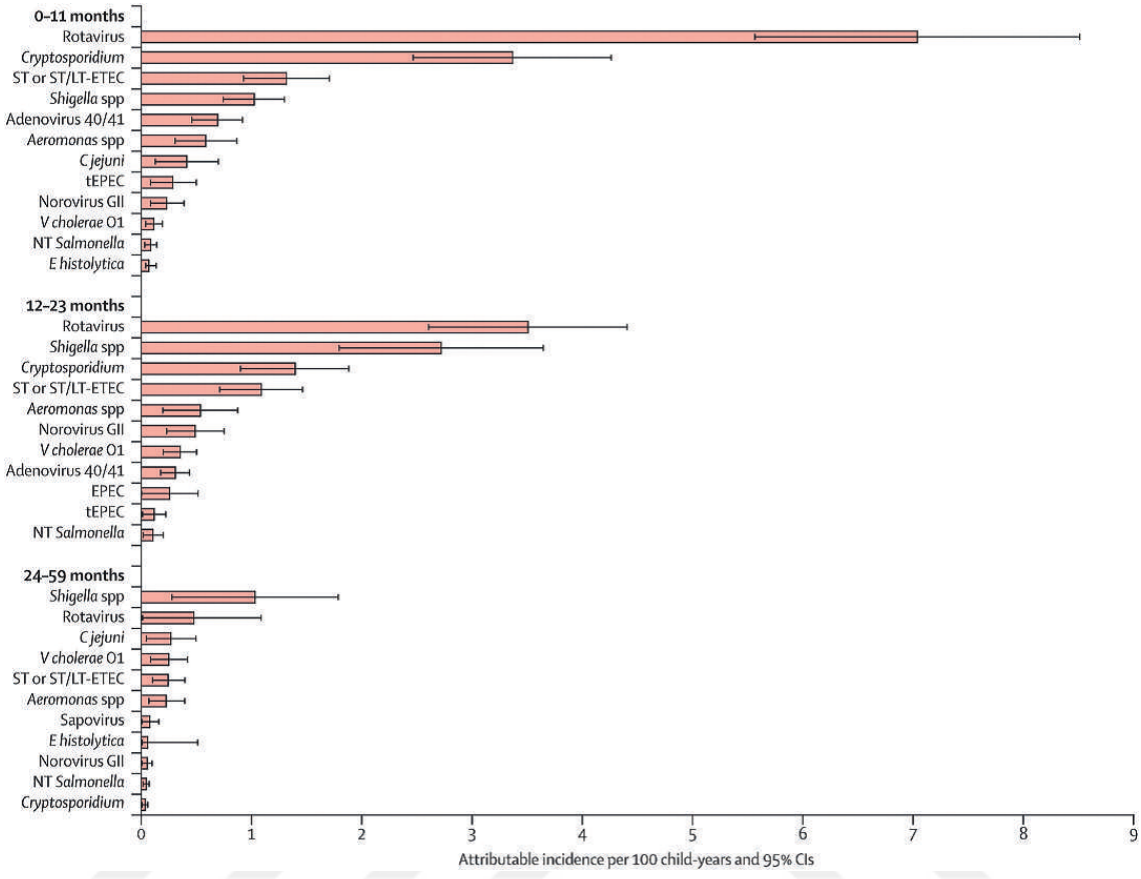
Akut gastroenteritli olguların önemli bir kısmında etken saptanamamıştır.Ancak etkeni belirlenen olgular çoğunlukla viral kaynaklıdır(%70). Bunun yanında %10-20 oranlarda bakteriyel ve %10 un altında parazit kaynaklı akut enfeksiyöz ishal görülmektedir (22). Avrupalı çocuklarda görülen enfeksiyöz ishal etkenleri ve görülme sıklıkları ESPGHAN (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu) tarafından 2008 kılavuzunda Tablo 2.2'deki gibi raporlanmıştır.

Tablo 2.2. Avrupa'da çocuklarda görülen enfeksiyöz ishal etkenleri ve sıklığı (23)

PATOJEN	**SIKLIK (%)**
Rotavirüs	%10–35
Norovirüs	% 2–20
Campylobacter	% 4–13
Adenovirüs	% 2–10
Salmonella	% 5–8
EPEC	%1–4.5
Yersinia	%0.4–3
Giardia	%0.9–3
Cryptosporidium	%0–3
EAggEC	%0–2
Shigella	%0.3–1.4
STEC (Shiga toxin–üreten)	%0–3
ETEC	%0–0.5
Entamoeba histolytica	%0–4
Saptanamayan ajan	%45-60

Kotloff ve arkadaşları tarafından, gelişmekte olan ülkelerde ishalle giden hastalıkların etiyolojisine yönelik, çok merkezli ve prospektif yapılmış bir çalışmada ishal etkenleri ve sıklığı Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda yaşa göre enfeksiyöz ishal etkenleri ve sıklığı (24).



Etiyolojiye yönelik virüs bakteri ayırımını yapacak klinik bir özellik yoktur ancak daha sık ve uzun süren kusma atakları ve respiratuvar semptomlar viral; düşük volum ve çok sayıda ishal atağı, yüksek ateş(>40C), gaitada kan varlığı, karın ağrısı ve etkilenmiş santral sinir sistemi bulguları bakteriyel etiyoloji lehine değerlendirilir (3, 25). Kaiser ve arkadaşlarının Almanya'da 4880 hastayla yapmış olduğu bir çalışmada, rotavirüs pozitif AGE'lerin negatiflere oranla ateş, dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu açısından daha yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (26). Rotavirüs pozitif AGE'ler diğer viral etkenlere oranla daha yüksek ateş (>38°C), daha sık(>7/gün) ve uzun süren ishal epizodları ve sonuç olarak daha ağır bir klinik tabloyla seyrederken, norovirüs kaynaklı AGE'ler daha sık kusma ataklarıyla seyreder, hatta hastaların %20 kadarında, ishal olmadan tek semptom kusma olabilmektedir (3, 25).

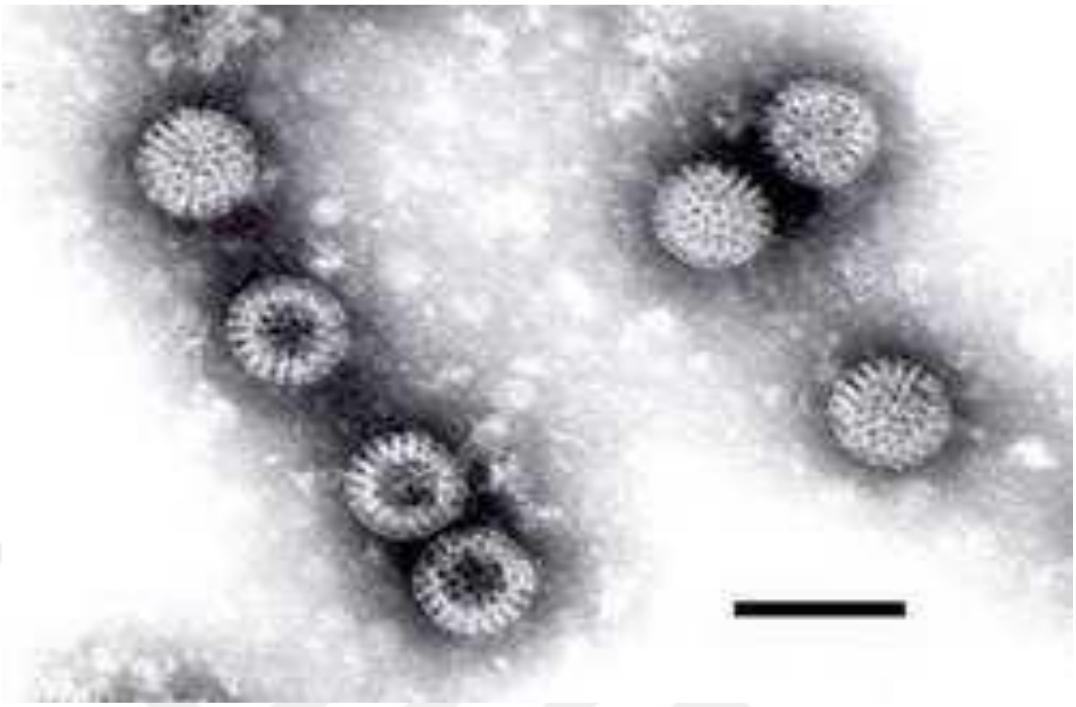
2.5. Akut gastroenteritlerde etkene göre sınıflandırma

İshal, süresine bağlı olarak akut, persistan veya kronik olarak adlandırılır. Akut ishal genel olarak 24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda, artmış hacim ve sulu kıvamda dışkılamadır. Tipik olarak 7 günden kısa sürer ve 14 günü geçmez.İshal enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarakgelişebilir. Enfeksiyöz ishal genel olarak gastroenterit olarak adlandırılmaktadır ve gastrointestinal yolun bakteriyel, viral veya parazitik patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonlarını tarif eder. Çoğunlukla besin kontaminasyonu kaynaklı gelişen bu enfeksiyonlara ishal ve kusmanın yanında karın ağrısı ve ateş gibi semptom ve sistemik bulgularda eşlik etmektedir (2).

2.5.1. Akut Viral Gastroenteritler

2.5.1.1. Rotavirüsler

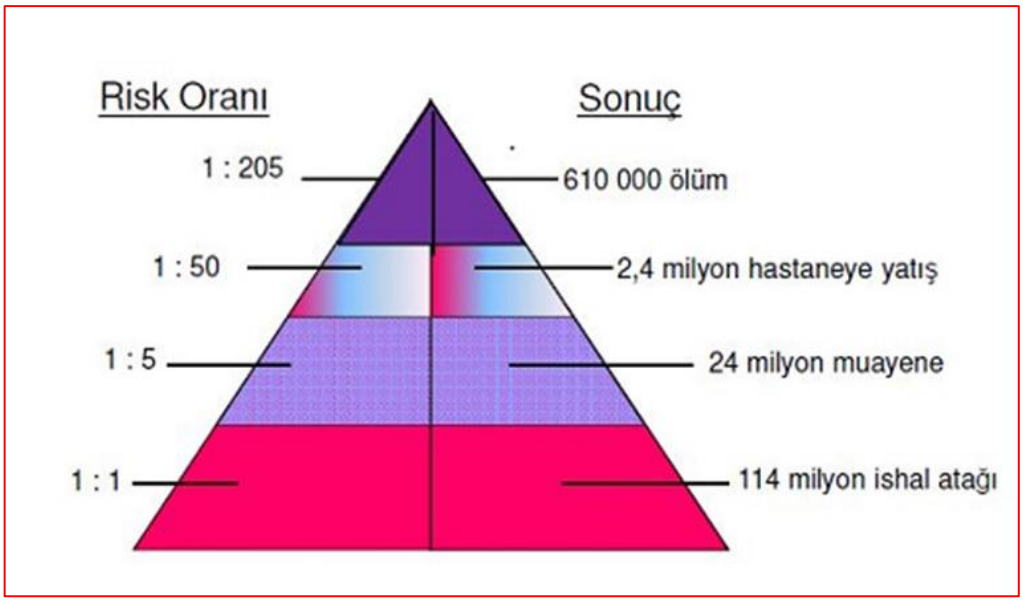
Çocukluk çağı enfeksiyöz ishallerinin büyük çoğunluğu viral kaynaklıdır. Bunlar arasında en sık rotavirüs ishali görülmekte ve sıklıkla hastaneye yatışı gerektirmektedir. İshal nedeniyle hastaneye yatışların %40'ı rotavirüs kaynaklı ishallerdir (27). Rotavirüs ilk defa Ruth Bishop tarafından 1973 yılında ishali olan bir çocuğun duodenal aspiratında gösterilmiştir (28). Etken, reoviridea ailesinden, 70 nm boyutunda, zarfsız, protein kapsitli, çift sarmallı, segmente Ribonükleik Asit (RNA) içeren bir virüsüdür. Elektron mikroskobunda görüntüsü tekerleğe benzetildiğinden “rota” ismini almıştır (29, 30).



Şekil 2.1. Rotavirus elektron mikroskopik görünüm

Virüs, dünya genelinde her yıl yaklaşık 114 milyon ishal olgusuna, 24 milyon hastane başvurusuna, 2,4 milyon hastane yatışına ve yıllık 610 bin çocuğun ölümüne sebep olmaktadır (29).

Tablo 2.4. Dünya genelinde rotavirüs hastalık yükü (29)



Hastalık genellikle duodenum ve proksimal jejunum ile sınırlıdır (31). Altta yatan bir hastalığı olmayan sağlıklı bir konakta rotavirüs ile bağırsak dışı enfeksiyon nadir olmakla birlikte immün yetersizliği olan hastalarda hepatik ve renal tutulum görülebilir (32). Yapılmış çalışmalarda 2 yaş altı çocuklarda rotavirüs ishallerinin yarısının asemptomatik seyrettiği; semptomatik olanların %62'sinde enfeksiyonun hafif, %35'inde orta derecede, %3'ünde ise ağır seyrettiği ve primer enfeksiyonun tekrarlayan enfeksiyondan daha ağır bir klinik tabloya yol açtığı görülmüştür (33).

Rotavirüs ishalleri; inatçı kusma, karın ağrısı, ishal ile karakterizedir ve ortalama 4-8 gün arası devam etmektedir. Ağır dehidratasyon, elektrolit bozukluğu ve asidoz sık görülen komplikasyonlarıdır. Dışkı yolu ile virus atılımı 10 gün sürer, semptomların düzelmesinden sonra ise 2-3 gün daha devam eder. Rotavirüs ishallerinde bulaştırıcılık semptomların düzelmesinden sonra en az bir hafta daha devam etmektedir. Rotavirüs dış ortamda, ellerde 4 saat, kuru yüzeylerde ise 6 ile 60 gün arası canlı olarak kalabilmektedir. Virüs özellikle metal ve plastik gibi yüzeylerde farklı ısı ve nemde 60 gün kadar canlılığını sürdürebilmektedir (34). Özellikle süt çocuklarında dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları görülebilir. Aile içi yayılım da sıktır. Enfekte süt çocuğu ile temas eden erişkinlerin %30-50' si enfekte olur ancak enfeksiyon asemptomatik seyreder (35).

Rotavirüs kaynaklı AGE'li olguların laboratuvarında izotonik dehidratasyon, plasma üre-kreatinin yüksekliği ve metabolik asidoz görülebilir. Hemogramında Lökositoz görülmez ancak biyokimyasında bazen transaminaz ve ürik asit yüksekliği görülebilir (36). Gaita sulu kıvamdadır ve kan veya lökosit içermez. Ancak gaitada lökosit pozitifliği rotavirüs enfeksiyonunu ekarte ettirmez (37). Dışkıda virüs antijeni, semptomların başlangıcından 4-10 gün sonrasına kadar saptanabilir. Virüsün, Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle, immün sistemi sağlam

çocuklarda, semptomlar düzelmesine rağmen yaklaşık 2 ay pozitif kaldığı görülmüştür (38).

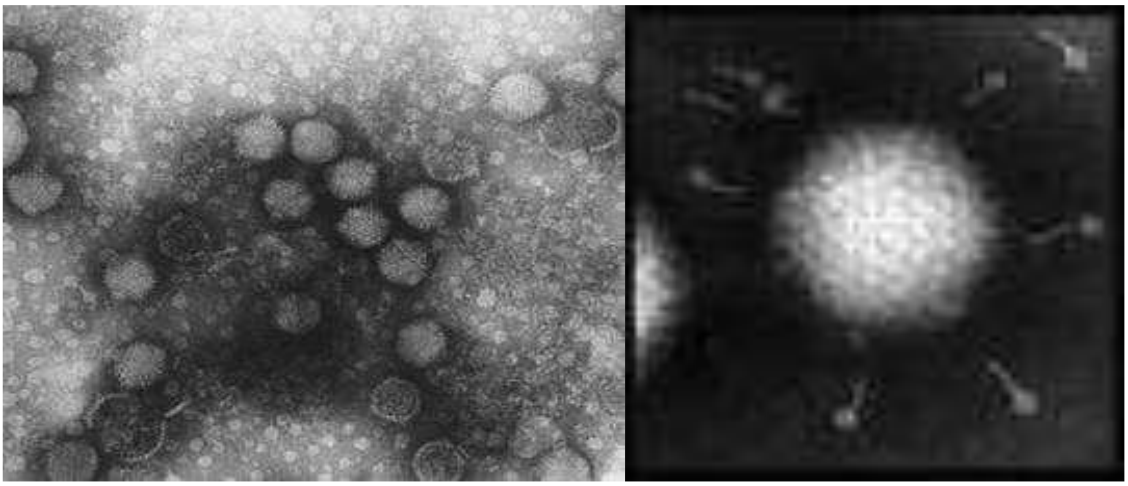
Rotavirüs aşılama programları, ağır rotavirüs ishallerinden korunmada ve sekellerin önlenmesinde en önemli seçenektir (39). 2006 yılında Avrupa'da, büyük klinik çalışmalar sonucu, güvenlik ve etki profili iyi olan, Rotarix and RotaTeq isimli iki canlı aşı lisanslandırılmış ve rutin rotavirüs aşılama programlarıyla, AGE ilişkili hastane başvurularının önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (40). Bilinen en sık ishal etkeni olan rotavirüse karşı yapılan aşılamanın, ishal nedeniyle hastane başvurularında ve mortalitede azalmaya, etiyolojik ajan dağılımında değişikliğe neden olduğu bilinmektedir (2, 40-42).

Bunun yanında anne sütünün ishale karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. İshalden korunmada ve ishalin tedavisinde anne sütünün teşviki, yapılmış çalışmalarda vegüncel tedavi rehberlerinde kesin öneriler arasında yer almaktadır (2, 3).

Rotavirüs salgınları mevsimsel özellik gösterir ve ılıman iklim bölgelerinde rotavirus ishalleri kış aylarında pik yapar. Reenfeksiyon sıktır ve genellikle ilk enfeksiyondan daha hafif seyreder (32).

2.5.1.2. Adenovirüsler

Adenovirüsler, 90 nanometre boyutunda, karmaşık, tek zincirli, zarfsız Deoksiribonükleik asit (DNA) genomu içeren virüslerdir. En az 51 farklı serotipi vardır. Akut gastroenterite neden olan subgrup F (serotip 40 ve 41, daha az sıklıkla da enterovirüs 31) tipi adenovirüslerdir (43).



Şekil 2.2. Adenovirusun elektron mikroskopik görünüm

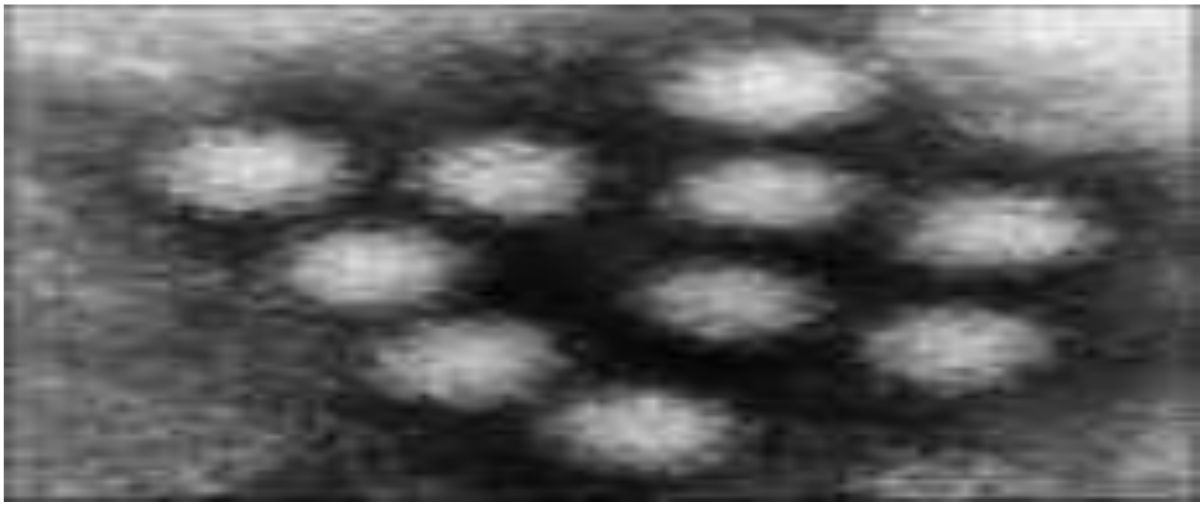
Adenovirüsler coğrafi yada mevsimsel dağılım göstermezler. Dünyanın her bölgesinde endemik, epidemik ve sporadik enfeksiyonlara neden olabilir ve yılın her ayında hastalık yapabilirler (44). Kendi kendini sınırlayan bir hastalık seyrine sahiptir, ağır derecede dehidratasyon yapması beklenmez ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda persistan hale gelerek hayatı tehdit edebilmektedir.

Adenovirüsler doğrudan villus hipoplazisi, kriptlerde hipertrofi ve lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olur. Rotaviruslardan sonra ishal ilişkili hastaneye yatışı gerektiren ikinci virüs grubudur. Adenovirüsler çocukluk çağı infeksiyonlarının %5'inden sorumlu olarak bulunmuş ve süt çocukluğu gastroenteritlerinin en sık ikinci nedeni olarak saptanmıştır (45). Bulaş fekal-oral yolla olur (46). 8-10 günlük inkübasyon peryodunun ardından ishal, kusma, ateş görülebilir. Hastalık asemptomatik veya hafif seyirli olup 5-12 gün sürer. Tanı genellikle klinik bulgulara dayanır. Enterik adenovirüs antijenlerinin aranmasında Lateks Aglutinasyon (LA) ve Enzime Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) yöntemlerinden, gaitada virüsün tanımlanmasında elektron mikroskopi, immün elektron mikroskopi ve DNA problarından da faydalanılabilir. Kültürün rutin tanıda yeri yoktur (47).

Diğer viral gastroenteritler gibi adenovirus enfeksiyonlarının tedavisi için de özgül bir antiviral ilaç mevcut değildir. Dehidratasyonun düzeltilmesi ve destek tedavi yeterlidir. Mevcut bir aşılama programı yoktur (2).

2.5.1.3. Norovirüsler

Norovirüsler, ilk kez 1968 yılında Amerika'da bir salgın sonrası immün elektron mikroskop yardımıyla tanımlanmıştır (48). Yaklaşık 27 nm büyüklüğünde, ikozahedral yapıda kapsidi olan bir RNA virüsüdür.



Şekil 2.3. Norovirus elektron mikroskopik görünüm

Norovirüsler çok fazla genetik varyasyon gösterir. Ani başlayan, kısa süreli kusma ve ishale neden olur. Bulaş fekal oral yolla olur. Hastalık genellikle hafif seyreder ve 1- 3 gün kadar sürer. Miyalji, baş ağrısı, iştahsızlık, ateş ve abdominal kramplar eşlik edebilir. Norovirüs enfeksiyonları rotavirus enfeksiyonları ile karşılaştırıldığında, daha büyük yaş grubu etkilenmektedir. Salgınlarda, başta okul salgınları olmak üzere, en sık saptanan etkendir. Norovirüs tanısı için; dışkı kültüründe bakteriyel ajan olmaması, hastaların yarısında kusma olması, ortalama 24-48 saatlik inkübasyon dönemi ve hastalık süresinin de ortalama12-60 saat olması yeterlidir (özgüllük %99, duyarlılık %68) (49).

Norovirüs AGE'sinde tedavinin temeli dehidratasyonun düzeltilmesi ve semptomlara yönelik destek tedavisidir. Norovirüs enfeksiyonu için özel bir antiviral ajan veya uygulanmakta olan koruyucu bir aşı yoktur. Hastalık genellikle 24–72 saat sürerek tam bir iyileşme olmaktadır (30, 50, 51).

2.5.1.4. Diğer virüsler

Akut viral gastroenterit etiyolojisinde sık görülen rotavirüs, adenovirüs ve norovirüslerin dışında seyrek görülen diğer virüsler; non-Norwalk calicivirus, Norwalk-like small round virüs, echovirüs, astrovirüs, coxsackievirüs ve cytomegalovirüs' lerdir. Genel olarak tüm viral gastroenteritlerde olduğu gibi sulu ishal, bulantı, kusma, ateş ve abdominal kramplar gibi karakteristik olmayan semptomlarla başvururlar. İnkübasyon süreleri kısa, ishal başlangıcı ani ve gürültülüdür. Sıklıkla dehidratasyon görülür ve gaita incelemelerinde fekal lökosit görülmesi beklenmez. Spesifik bir tedavi protokolü yoktur. Tedavinin temeli diğer viral gastroenteritlerde olduğu gibi dehidratasyonun düzeltilmesi ve destek tedaviye dayanır.

2.5.2. Akut Bakteriyel Gastroenteritler

Bakteriler, gastrointestinal kanalın normal flora elemanıdır. Gastrointestinal sitem(GIS) florasının büyük çoğunluğu *Bacteroides, Clostridia, Peptostreptokok* ve *Peptokok* gibi anaerob ve daha az olarak *E. coli, Klebsiella, Proteus* ve *Enterokoklar* gibi aerob bakterilerden oluşur. Patojen bakterilerin GIS içerisindeki kolonizasyonunu ve enfeksiyon oluşturmasını engellemede normal floranın işlevi büyüktür. Gelişmiş ülkelerde viral gastroenteritler daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bakteri kaynaklı ishaller öne çıkmaktadır. Bakteriyel ishaller Türkiye ve benzer iklim koşullarındaki ülkelerde daha çok yaz aylarında görülürler. Hijyen koşullarının kötü olması, temiz içme suyu kaynaklarının yetersizliği, kanalizasyon sistemlerinin gelişmemiş olması, halkın sosyoekonomik düzeyinin düşük olması, bakteriyel ishallere

zemin hazırlamaktadır. Bakteriyel ishallere neden olan etkenler, bölgenin coğrafi özelliklerine ve mevsime bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde sporadik ishallerden sıklıkla *Campylobacter, Salmonella* ve *Shigella* türleri, *E. coli* ve *Yersinia* türleri sorumludur. Ülkemizde ishallerden izole edilen bakteriyel etkenler ve sıklıkları tabloda verilmiştir.

Tablo 2.5. Ülkemizde İshallerden İzole Edilen Bakteriyel Etkenler ve Sıklıkları (52)

Etkenler	Sıklığı (%)
Shigella	0.3 – 10,9
Salmonella	1.6 – 6,3
Campylobacter	6.6 – 8,7
Entero Patojenik E. Coli	1.1 – 5,4
Aeromonas	2.7
Diğerleri	0.8
Tüm bakteriler	5.7 – 30,6

2.5.2.1. *Salmonella* türleri

Gram negatif, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerop, çomak şeklinde ve hareketli mikroorganizmalardır. *Salmonella*'ların 2000'den fazla bilinen serotipi vardır. İnsanlarda patojen olan ve insanların rezervuar olduğu *Salmonella Typhi*'dir (32). Bulaş yolu fekal oral yolla, kirli su ve kontamine gıdaların (kontamine yumurta, kanatlı hayvanlar, pastorize olmamış süt, kontamine çiğ sebze ve meyveler) vücuda alınmasıyla olur (2, 32). Mide asidine dayanıksızdır. Sekretuvar IgA ve mukus tabakası bakterinin bağırsak duvarına invazyonunu engeller. *Salmonella* gastroenteriti mukoza invazyonu ve enflamasyona bağlı olarak kanlı, mukuslu ishal ile seyreder. Tifo, paratifo ve septisemi geçirenlerde humoral ve hücresel bağışıklık gelişir. O antijenlerine karşı gelişen salgısal Ig A ve hücresel bağışıklık korunmada önemli rol oynar.

Salmonella enfeksiyonları, gastroenterit, tifo(enterik ateş), bakteriyemi,

asemptomatik (kronik taşıyıcılık) olmak üzere 4 klinik tabloyla karşımıza çıkar. *Salmonella* enfeksiyonlarının en çok görülen formu gastroenterittir. Gastroenterit oluşması için çok sayıda (100.000 kadar) mikroorganizmanın vücuda girmesi gerekmektedir. Enfeksiyon ortalama 1-3 günlük inkübasyon peryodunu takiben bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, ateş (38,5ºC-39ºC) ve diyare ile kendini gösterir. Dışkı genellikle kanlı değildir, ancak gaitada gizli kan pozitiftir. Mezenterik lenfadenite bağlı karın ağrısı akut apandisit ile karışabilir (2).

Enterik ateş en sık *S. Typhi* ve *S. paratyphi A, B, C* ile oluşmaktadır. Genellikle yavaş başlangıçlıdır. Non-spesifik kırıklık, baş ağrısı ve iştah kaybı görülür. Vücut sıcaklığı 2-7 gün içinde giderek yükselir ve tipik olarak 3-4 hafta yüksek kalır. Diskordans ateş görülmektedir, hipertermiye karşın bradikardi vardır. Kabızlık, ishale oranla daha sıktır. Hastalığın erken evresinde gövdede ve karında pembe renkli makülopapüller döküntü(tache rose) bulunabilir. Splenomegali çoğunlukla hastalığa eşlik eder. İlk iki yaşta genellikle başlangıçta yüksek ateş, kusma, konvülziyon ve meningeal irritasyon bulguları vardır; kardiyak ve cilt bulguları daha nadirdir. Enterik ateş tanısı için kan, dışkı, idrar veya dokulardan alınan numunelerde *salmonella*nın üretilmesi gerekir. Ancak kültürlerde *S. typhi*'nin tanımlanması en az 3 gün almaktadır (32).

Etkenin dışkı veya idrar kültüründen 1 yıl veya daha uzun süre izolasyonuna kronik taşıyıcılık denir. Kronik taşıyıcılık tifo sonrasında %2-3, tifo dışı *salmonella* enfeksiyonu sonrasında ise %1 oranında gelişir. Mikroorganizmanın başlıca yerleşim yeri safra yollarıdır (2). Kesin tanı, mikroorganizmanın kemik iliği, kan, idrar ve dışkı örneklerinden izolasyonu ile konur. Tifo enfeksiyonlarında serolojik yöntemlerle antikor bakılabilir. Ancak gastroenterit tablosunda genellikle antikor cevabı saptanmaz (53, 54).

Salmonella kaynaklı ishallerde antibiyotik tedavisi rutinde önerilmez. Ancak hasta üç ayın altında ise, altta yatan bir immünyetmezlik varsa, bakteriyemi veya ekstraintestinal yayılım varsa antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Endikasyon varsa ampisilin, 3. sınıf sefalosporinler veya kinolonlar tedavide kullanılabilir. Çok etkin olmamakla birlikte *S.typhi* için geliştirilmiş aşı vardır, ancak el yıkama ve kontamine gıdalardan sakınmak ta enfeksiyondan korunmada aşı kadar etkilidir (2).

2.5.2.2. *Shigella*

Gram negatif, çomak şeklinde, fakültatif anaerop, flagilsiz, kapsülsüz mikroorganizmalardır. *S.dysenteriae, S.flexneri, S.sonnei, S. boydii* hastalık oluşturabilen türleridir. *Shigella*nın bu dört serogrubunun da 40'tan fazla subtipleri vardır. Mikroorganizanın asıl virulans özelliği bağırsak epiteline invaze olabilmesidir. Bulaş; enfekte insanın dışkı materyalleriyle kontamine olmuş su veya gıdaların alınmasıyla, enfekte insanların gıdalara teması veya çiğ sebzeler, salata veya sandviçlerin yenmesiyle olur. Virulansı yüksek olduğu için az sayıda (10-100 bakteri) mikroorganizma hastalığa sebep olabilmektedir. Hastalık daha çok 5 yaş ve altında görülür. Ortalama 2-4 gün inkübasyon peryodunun ardından abdominal kramp, ishal, ateş, tenezm, kanlı mukuslu gaita ile karakterize klinik bir tablo oluşturur (2). *Shigella* insandan insana kolayca bulaşabilmektedir. mikroorganizmanın ürettiği protein sentez inhibitörü olan shigatoksin, potent bir ekzotoksindir. Toksinin nörotoksik özelliğinin olması nedeniyle çocuklarda konvülziyonlar görülebilir (55). Dışkı kanlı mukuslu karakterdedir ancak kesin tanı gaita kültüründe mikroorganizmanın üretilmesiyle konulur. Tedavide rehidratasyon ve destek tedavisine ek olarak kanlı ishal veya immunkompromize olgularda antibiyotik başlanır. Geleneksel olarak 1. basamak tedavide ampisilin, TMP-SMX önerilir ancak antibiyogramında 1. basamağa direnç

varsa yada direnç bilinmiyorsa tedavide florokinolonlar, seftriakson veya azitromisin tercih edilebilir (2).

2.5.2.3. *Escherichia coli*

Akut bakteriyel ishalin sık görülen nedenlerinden *E.coli*, hastalık oluşturma mekanizmasına göre 5 farklı tipe sahiptir: *Enterotoksijenik E. coli* (ETEC), *Enteropatojenik E. coli* (EPEC), *Enteroagregatif E. coli* (EAEC), *Enterohemorajik E. coli* (EHEC), *Enteroinvaziv E. coli* (EIEC).

2.5.2.3.1.*Enterotoksijenik E.coli* (ETEC)

İnsan dışkısıyla kontamine olmuş su veya gıdaların fekal-oral yolla alınmasıyla bulaşır ve ince barsağa invaze olmadan kolonize olur. 1-3 günlük bir inkübasyon döneminin ardından kan veya mukus içermeyen, bol sulu ishal, kusma ve abdominal krampların eşlik ettiği klinik bir tablo oluşturur (2). Hastalık kendini sınırlayıcıdır ve 3-7 gün sürer. Laboratuvarda gaita kültürü yapılabilir veya yaygın olarak kullanılmayan özel tekniklerle mikroorganizma gösterilebilir ancak tanı hikaye ve semptoma dayalı şüpheyle konulur. Tedavi destek tedaviye danayır ve tedavide ağır olguların dışında antibiyoterapi önerilmez ancak endikasyon varsa florokinolonlar tercih edilebilir (2).

2.5.2.3.2.*Enterohemorajik E.coli* (EHEC)

Shiga toksini üreten, O157:H7 serotipini de içeren bu grup *E.coli* ishalleri genellikle 4 yaş altında görülür (2). Az pişmiş et, pastörize olmamış süt, çiğ sebze ve meyveler, salam ve kontamine olmuş suyla bulaşır. EHEC, 1-8 günlük kuluçka dönemini takiben şiddetli kanlı ishal, kusma, abdominal kramp ve hafif ateşin eşlik ettiği klinik bir tabloya yol açar ve hastalık 5-10 gün sürer. Ağır enfeksiyonlar hemorajik kolite neden olabilir. Olguların %13'ünde hemolitik üremik sendrom (HÜS) gelişir (56) ve ishal sonrası gelişen trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile ilişkilidir. Laboratuvarda gaita kültürü yapılabilir. Eğer *E.coli* O157:H7 tipinden

şüphelenilmişse etkene yönelik spesifik testler yapılmalı, shigatoksin bakılmalıdır. Bakteri izole edilirse mutlaka halk sağlığı laboratuvarlarında serotipi konfirme edilmelidir. Destek tedavinin yanında, renal fonksiyonların monitorizasyonu, hemoglobin ve trombosit değerlerinin yakın takibi yapılmalıdır. Yapılmış çalışmalarda, tedavide antibiyoterapinin ve imodium gibi antidiyareik ilaçların kullanımının HÜS gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (2).

2.5.2.3.3.*Enteroinvazif E.coli* (EIEC)

Bağırsak epitelini invaze ederek shigella gibi karın ağrısı, tenesmus, kanlı-mukuslu olabilen dizanteriform bir ishal oluşturur (32). Sıklıkla ateş eşlik eder ve dışkıda lökosit görülebilir.

2.5.2.3.4.*Enteropatojenik E.coli* (EPEC)

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle 2 yaş altı bebek ishali ve mortalitesinin önemli bir nedenidir. Ciddi dehidratasyona sebep olacak sulu ishal mortalite sebebidir.

2.5.2.3.5.*Enteroagregatif E.coli* (EAEC)

Çoğunlukla geri kalmış ülkelerde infant ve küçük çocuklarda ishallere yol açsa da, tüm yaş gruplarını etkileyebilir. EAEC, sulu ishal ile seyreder ve ciddi dehidratasyon yapar. Kusma veya gaitada kan nadir görülür. Kolik tarzında şiddetli karın ağrısı yapar ve 2-4 hafta süren uzamış ishale neden olabilir (32).

2.5.2.4. *Campylobacter jejuni*

Campylobacter türleri gram negatif, spiral şekilli ve mikroaerofilik basillerdir olup akut bakteriyel ishallerin en sık görülen nedenlerindendir(57, 58). *Campylobacter* türleri arasında en fazla ishale neden olan türü *C.Jejuni*'dir. Gelişmekte olan ülkelerde infant dönemi ishal olgularında, kontamine su ve gıda tüketimine bağlı olarak, dışkı örneklerinden en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir. Rezervuar, vahşi ve evcil hayvanların (kümes hayvanları, kuş, sığır, domuz, keçi, köpek, kemiriciler)

bağırsaklarıdır. Hastalık gelişmekte olan ülkelerde daha çok 5 yaş altı çocuklarda görülüp asemptomatik seyrederken, gelişmiş ülkelerde sıklıkla 1 yaş altı ve genç erişkin popülasyonda görülüp salmonella ve shigella enteritinden daha sıktır(59, 60).

Bulaş en fazla çiğ veya az pişmiş kanatlı hayvanların yenmesi ile, pastorize olmamış süt veya kontamine olmuş su yoluyla olur. Hastalığın gelişip gelişmeyeceği, inkübasyon süresi veya şiddeti, alınan mikroorganizma sayısına, virülansına ve konağın duyarlılığına bağlı olarak değişir. 2-5 günlük inkübasyon dönemini takiben ishal, kramplar, ateş ve kusma görülür. İshal kanlı veya kansız olabilir. Hastalık ortalama 2-10 gün sürer. *C.jejuni* tedavi edilmeyen kişilerde 2-3 haftaya kadar dışkıdan atılabilir. Hastaların çoğu 1 haftadan daha kısa sürede iyileşirken, %20'sinde relaps gelişebilir veya inflamatuvar bağırsak hastalığını taklit eder şekilde uzamış ishal tablosuna yol açabilir. İmmün yetmezliği, malnutrisyonu olan çocuklarda ve yenidoğanlarda bakteriyemi yapabilir(61). Reiter sendromu, reaktif artrit, Guillain-Barre sendromu ve eritema nodozum gibi komplikasyonlara neden olabilir(62). Kesin tanı dışkı kültüründe bakteri izolasyonuyla konulur(2, 60). Tedavi rehidratasyon ve destek tedavidir. Kendini sınırlayan bir enfeksiyon olduğu için antibiyoterapi önerilmez ancak yüksek ateşleri ve kanlı ishali olan; dışkılama sayısı günde 10'un üzerinde olan veya ishali bir haftadan uzun süren ve ağır seyreden olgularda antibiyotik tedavisi gerekebilir(63, 64). Endikasyon varsa azitromisin veya kinolonlar kullanılabilir (2).

2.5.2.5. *Vibrio cholera*

Kolera, saatler içinde ölümle sonuçlanabilecek düzeyde dehidratasyonla seyreden akut bakteriyel gastroenterittir. Bulaş, kontamine olmuş su, balık, kabuklu deniz mahsülleri ile olur (2, 32). 1-3 günlük inkubasyonu takiben 3-7 gün süren ve yaşamı tehdit eden bol sulu ishal ve kusma ile seyreder. Dehidratasyon acilen düzeltilmezse 4-12 saat içinde dehidratasyona bağlı, hipovolemi, hipopotasemi,

metabolik asidoz ve hipovolemik şok gelişebilir. Çocuklarda koma, konvülziyonlar, hipoglisemi ve hatta ölümle sonuçlanabilir. Pirinç suyu kıvamında renksiz ve kayıba bağlı sodyum, potasyum, klorür ve bikarbonat konsantrasyonları yüksek dışkı olur. Tanı özel besi yerlerinde dışkı kültüründen etken izolasyonuyla konulur (2). Tedavinin temelinde oral veya parenteral agresif bir rehidratasyon protokolü gerekir. Çocuklarda ve gebelerde 1. basmak tedavi seçeneği azitromisin, erişkinlerde doksisiklindir. Ancak siprofloksasin veya doksisiklin çocuklarda 2. basamak tedavide önerilir (2).

2.5.2.6. *Vibrio parahemolyticus*

Deniz suyunda yaşayan *V. parahemolyticus*, çiğ veya az pişmiş deniz ürünlerinin (balık, kabuklu deniz mahsülleri) tüketimiyle insana bulaşarak 2-48 saat içinde kendini gösterir. 2-5 gün süren sulu ishal, bulantı kusma ve abdominal kramplarla seyreden gastroenterit yapar. Tanı, etkenin özel besi yerinde kültüründen izolasyonuyladır. Destek tedavisi yapılır. antibiyotik rutinde önerilmez ancak ağır ve uzamış olgularda tetrasiklin veya siprofloksasin kullanımı önerilmektedir (2).

2.5.2.7. *Vibrio vulnificus*

Vibrio ailesinin diğer bir üyesi olan *v. vulnificus*, özellikle istiridye olmak üzere az pişmiş veya çiğ deniz kabukluları ve kontamine olmuş deniz mahsüllerinin tüketilmesi ve deniz suyuna maruz kalmış açık yaralardan temasla bulaşır. 1-7 günlük kuluçka dönemini takiben ishal, kusma, karın ağrısı, bakteriyemi ve yara enfeksiyonlaı yapar. Daha çok ve potansiyel populasyon immunkompiromize veya altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlardır. Hastalar septik şok ve hemorajik büllöz cilt ezyonlarıyla prezente olabilirler. hastalık 2-8 gün sürer. Tanı etkenin dışkı, yara veya kan kültüründen izolasyonuyla koyulur. Tedavide destek tedavi ve antibiyotik olarak doksisiklin veya seftazidim gibi 3. sınıf bir sefalasporin önerilir (2).

2.5.2.8. *Yersinia enterocolitica/ Yersinia pseudotuberculosis*

Her yaş grubunda hastalık yapabilen Yersinia enterocolitica; non hemolitik, aerobik, gram negatif bir kokobasildir. Enteriti, soğuk aylarda küçük çocuklarda ve erkeklerde daha sıktır. Bulaş; az pişmiş domuz eti, pastörize olmamış süt, soya peyniri ve kontamine olmuş suyun oral yoldan alınmasıyla olur. 24-48 saatlik inkübasyonu takiben apandisit benzeri semptomlarla kendini gösterir. Hastalık 1-3 hafta süren ve kendini sınırlayan ishal, kusma, karın ağrısı ve ateş yapar. *Y.pseudotuberculosis* skarlatiniform rash veya eritema nodosum yapabilir. Dışkıda çoğu zaman lökositler, kan ve mukus bulunur. Tanı dışkı, kusmuk, idrar, kan, eklem sıvısı, boğaz ve safradan etkenin izolasyonuyla koyulur. Destek tedaviye ek olarak eğer septisemi veya invaziv bir tutulum varsa antibiyotik olarak aminoglikozit, doksisiklin, TMP-SMX veya florokinolonlar önerilir (2)

2.5.2.9. Clostiridium difficile

Fekal-oral yolla bulaşan C. difficile, gram pozitif, zorunlu anaerob, sporlu bir basildir. ürettiği toksinlerle mukozada hasar ve inflamasyon yaparak ishal veya kolit tablosuna yol açar (65). *Clostridium difficile*, hastane doğumlu yenidoğanların %60-70'inin, sağlıklı erişkinlerin %3-5'inin normal bağırsak florasında, inaktif spor formunda bulunmaktadır. Yenidoğanda ki bu yüksek taşıyıcılık oranı 2-3 yaşlarına doğru yetişkin düzeylerine geriler. Antibiyotik kullanıp ishal gelişmeyenlerde *C. difficile* kolonizasyon oranı % 5-15, hastanede yatanlarda % 15-45 e kadar yükselmektedir (66). Hastalık insanlarda asemptomatik kolonizasyondan kendini sınırlayabilen şiddetli ishale, ağır seyirli psödomembranöz kolite, toksik megakolona, kolon perforasyonuna kadar değişen geniş bir klinik tabloya yol açabir ve hatta ölümle sonuçlanabilir. Sefalosporinler, ampisilin, amoksisilin, klindamisin ve diğer penisilin grubu ilaçlar, C.difficile ilişkili ishal veya kolite neden olabilirler (67). Genellikle yeşil renkli, çok

sulu veya mukoid, pis kokulu, bazen kanlı olabilen bir ishal yapar. Ağır olgularda fulminan seyir gösterebilir. Tanı, dışkıda *C.difficile* toksininin gösterilmesiyle konulur (65). Eğer hastalık antibiyotik kullanımı sırasında gelişirse, mevcut antibiyotiği kesilerek daha düşük riskli bir tercih yapılmalıdır. Ağır seyirli veya antibiyotiğe devam zorunluluğu olan olgularda vankomisin ve metranidazol gibi *C. difficile*'ye yönelik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır(67).

2.5.2.10. *Clostiridium perfringens*

Kontamine olmuş et, kanatlı hayvan, sos, kurutulmuş yada hazır gıdalar gibi besinlerle bulaşarak 8-16 saat içinde başlayan sulu ishal, bulantı, abdominal kramp ve nadiren ateşe neden olur. Gaitada enterotoksin bakılarak ve dışkı kültüründen etken izolasyonuyla (normalde flora elemanı olduğu için en az 106 koloni olmalı) tanı konur. Tedavide antibiyotik önerilmez, destek tedavi yapılır (2).

2.5.3. Akut Paraziter Gastroenteritler

2.5.3.1. *Giardia intestinalis*

Giardia türleri, dünyada yaygın olarak görülen, duodenum ve ince barsağı enfekte edebilen ve özellikle küçük çocukları daha sık tutan, flajil taşıyan bir ptrotozoa türüdür. Giardiazis yapan tür olan G. intestinalis'in (G. lamblia, G. duodenalis olarak da bilinir) trofozoit ve kist olmak üzere iki formu vardır. Kist formu dış şartlara oldukça dirençlidir ve konaklar arası bulaşta rol oynar. Trofozoit ise vejetatif formu olup hareket eden, beslenen, çoğalan ve hastalık tablosunu oluşturan formudur. Rezervuar insanlardır. Bulaş; pişmemiş besinlerle, enfekte kişilerce kontamine olmuş gıdalarla veya kontamine olmuş su ile olur. 1-2 haftalık inkübasyon peryodunu takiben ishal, karın krampları, abdominal distansiyon ve kilo kaybı görülür. Malabsorbsiyonla birlikte iştahsızlık, önemli ölçüde kilo kaybına, büyümede duraklamaya ve kansızlığa yol açabilir. Tanı, en az üç örnekten alınmış dışkıda parazit formlarının direkt mikroskopik

incelemede görülmesiyle konur. Duodenum sıvısının incelenmesi de tanıda faydalıdır. Bu amaçla enterotest uygulanabilir. İndirekt tanıda immunodiffüzyon, İmmün Floresan Antijen Testi (IFAT) ve ELISA'dan yararlanılabilir. Hastalık günler, haftalar sürebilir. Tedavide Metronidazol, tinidazol veya nitazoxanide önerilir (2). Tedavi edilmeyen hastaların %30-50'sinde persistan ishal gelişir.Bulaşmanın önlenmesinde; kişisel hijyen ve suların temizliği en önemli yoldur. İçme sularının klorlanması, suların filtre edilmesi, su şebekelerinin bakımlarının yeterince yapılması su kaynaklı salgınların önlenmesinde faydalıdır. Aynı şekilde iyi yıkanmamış ya da kirli sularla yıkanmış olan pişmemiş yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Yeni doğanlarda anne sütü ile beslenme de enfeksiyonda koruyucu rol oynar.

2.5.3.2. *Entamoeba histolytica*

Kontamine olmuş su ve gıdaların ağız yoluyla alınmasıyla veya insandan insana temas yoluyla bulaşabilen *E. histolytica* insanda enteropatojen olan tek amiptir (2). Başlıca konağı insandır, ancak köpek ve maymunda da hastalık yapabilir. Bütün dünyada insanların yaklaşık %10'u, gelişmiş toplumlarda %5'i *E. histolytica* ile enfektedir. *E. histolytica*, insana dört çekirdekli olgun kist formunda bulaşır ve kalın bağırsaklarda yerleşip çoğalarak amipli dizanteriye neden olur. *E. Histolytica* enfeksiyonu non-invaziv semptomatik olabileceği gibi, intestinal amebiyaz, akut fulminan ya da nekrotizan kolit, ameboma ve karaciğer absesi olarak karşımıza çıkabilir. Hastalık küçük yaşlarda daha ağır seyreder. İntestinal amebiyazlı hastalarda 1-3 hafta boyunca giderek artan ishal, karın ağrısı ve tenesmusla birlikte makroskopik olarak kanlı dizanterik dışkılara dönüşür. Kilo kaybı sıktır ve hastaların üçte birinde ateş olur. Semptomlar kronik olabilir ve enflamatuar bağırsak hastalığının semptomlarını taklit edebilir. İntestinal enfeksiyon tanısı, taze dışkıda trofozoit yada kistlerin görüntülenmesine dayanır (2, 68). Kronik enfeksiyon durumunda serolojik tanı

yöntemleri çalışılabilir. Bunun için İndirekt hemaglutinasyon (IHA), Kontr Immun Elektroforez (CIE), jel diffuzyon testleri ve ELISA testlerinden yararlanılır (2). Amebiyazın tedavisinde kist, trofozoit veya hem kist hem de trofozoit formlarına etkili olan antiparaziter ilaçlar kullanılmaktadır. Çocuk yaş grubu hastalarda metranidazol, ornidazol tedavisi uygulanır. Semptomlu olgularda tedaviye trimetoprim-sulfumetaksazol eklenmektedir (69). Bildirimi zorunlu hastalıklardan olan amebiyazdan korunmak için su ve gıda hijyeni önemlidir (70).

2.5.3.3. *Cryptosporidium*

Çocuklarda oldukça sık ishale neden olan bu parazit, daha çok süt çocuklarında ve immün yetersizliği olanlarda ağır tablo yaratırken, diğer çocuklarda genellikle subklinik olarak seyreder. Kontamine olmuş su veya enfekte gıdalarla oral yoldan veya temasla bulaşabilir. 2-10 günlük inkübasyon peryodunun ardından genellikle sulu, kan veya lökosit içermeyen bir ishal yapar. Karın ağrısı, iştahsızlık, hafif ateş ve kilo kaybı olabilir. Dışkının mikroskopik incelenmesinde ookistlerin görülmesi ile tanı konulur (71). Su veya gıdanın incelenmesi de gerekebilir. Kendini sınırlayan enfeksiyon olduğu için tedavide destek tedavi uygulanır. Şiddetli olgularda 1 yaş ve üzeri hastalara nitazoxanide verilebilir (2).

2.6. İshal gelişimine zemin hazırlayan faktörler ve ishalden koruyucu önlemler

Hastaya ait, çevresel ve sosyoekonomik özellikler ishalin gelişiminde ve seyrinde belirleyici unsurlardandır. Hasta yaşının küçük olması, beslenme yetersizliği, altta yatan kronik hastalık bulunması, sosyoekonomik koşulların yetersizliği gibi nedenler ishali kolaylaştırmaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü, önlenebilir bir hastalık olan ishalden korunmada, güvenilir içme suyu kullanmayı, gelişmiş kanalizasyon sistemlerini, el yıkamayı (su ve

sabuna dokunmayı), ilk 6 ay sadece annesütü teşvikini, kişisel ve çevresel hijyeni, topluma yönelik sağlık eğitimlerini ve rotavirus aşılama programlarını önermektedir.

2.7. Akut Gastroenteritlerde Klinik

Akut gastroenteritte görülebilen başlıca klinik semptom ve bulgular genel olarak; ishal, karın ağrısı, bulantı-kusma, ateş dehidratasyon, kilo kaybı, abdominal kramp, tenezm ve inkontinanstır (1-3, 55). Bulantı ve kusma non-spesifik semptomlar olup üst GIS tutulumu lehinedir. Ateş; ishalin inflamatuvar karakterde olduğunu düşündürürken, aynı zamanda otit, üriner enfeksiyon gibi bir koenfeksiyona işaret eder veya dehidratasyonun bir bulgusu olabilir. Şiddetli karın ağrısı ve tenesmus enfeksiyon lokalizasyonunun kalın bağırsak veya rektum olduğuna işaret eder (2).

Çocuklarda Akut ishal değerlendirilirken;

- Dehidratasyon derecesi ve asidoz mutlaka değerlendirilmeli ve gerekliyse hemen hastaneye yatırılmalı, resüsite edilip rehidratasyonu yapılmalıdır.
- İyi bir klinik öykü alınmalı, seyahat, maruziyet ve temas öyküleri sorgulanmalıdır. Çocuğun yaşı, ishal için risk faktörleri, medikal öyküsü, ilaç kullanımı (özellikle antibiyotik), ishalin ne kadar zaman önce başladığı, günlük ishal ve kusma sayısı, gaita kıvamı (sulu-yumuşak) ve gaita içeriği (kan-mukus), kaybedilen sıvı miktarı, kendiliğinden sıvı alıp alamadığı, cinsel alışkanlıklar, çevrede benzer semptomları olan ishal hikayesi, alınan yiyecekler, kilo kaybı ve yaşam bölgesi sorgulanmalıdır (2, 55).
- Etiyolojik neden açısından klinik olarak değerlendirilmeli ve endikasyon varsa uygun antibiyotik hemen başlanmalıdır.

Dehidratasyon düzeyi değerlendirilirken, DSÖ'nünde önerdiği gibi, hastanın mental durumu, kalp tepe atımı sayısı, periferik nabızları, susuzluğu, solunum sayısı ve niteliği, göz küreleri, gözyaşının olup olmaması, oral mukoza ve dilinin kuruluğu, cilt

kıvrımları, kapiller dolum zamanı, ekstremite soğukluğu ve idrar çıkışı dikkate alınmalıdır (1-3).

Bunun yanında etiyolojide daha az sıklıkla karşımıza çıkan Clostridium Botulinum kaynaklı ishallerde bulanık görme, diplopi, disfaji, yenidoğan dönemi için konstipasyon, hipotoni zayıf baş kontrolü, zayıf öğürme ve emme refleksi; salmonellanın bazı türlerinde konstipasyon; vibrio fulnicusun zayıf immunsistemi olanlarda büllöz deri lezyonları; yersinia pseudotüberculosiste skarlitiniform döküntü veya eritema nodozum; angiostrongylus contonensis kaynaklı paraziter ishalde ense sertliği, parestezi, hiperestezi, nöbet gibi nörolojik bulgular; tedavi edilmeyen kongenital toxoplasma gondii de olduğu gibi mental retardasyon, görme kusuru, serebral palsi ve nöbetler eşlik edebilir (2). Ayrıca gıda kaynaklı enfeksiyöz olmayan ishallerde merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem gibi etkilenen sisteme ait bulgular da görülebilir (2).

2.8. Akut Gastroenteritlerde Laboratuvar

İshalli hastaların laboratuvar tanısında dışkının makroskopik ve mikroskopik incelenmesi, etken konusunda yönlendirici olabilir. Dışkının rengine, kıvamına, kan ve mukus içerip içermediğine dikkat edilmeli ve etkene yönelik bakteriyel nedenler açısından dışkı kültürü alınmalıdır (1-3, 55). Çocukluk çağında ishal etiyolojisinde önemli yer tutan viral etkenlerinde araştırılması ESPGHAN son kılavuzunda da önerilmektedir. İshalli hastalarda vücuttan su ve mineral kaybına bağlı elektrolit bozukluğu ve asit-baz dengesinde bozukluklar gelişebilir. Ayrıca dışkıda kanla seyreden, hemolitik veya inflamatuvar ishallerde kan değerlerinde bozukluk, akut faz reaktanlarında (AFR) artış, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, HÜS gelişebileceğinden hastadan hemogram, kangazları, kan biyokimyası, AFR ve

hematüri,proteinüri açısından tam idrar tetkiki bakılması hem hastanın kliniği hem de tedavi planı açısından gereklidir (2, 55).

Endoskopik görüntüleme rutinde önerilmez. Ancak, inflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısında, hastane yatışı gerektiren ishal vakalarında veya kronik ishal etiyolojisinin araştırılmasında kullanımı faydalı olabilir. *C.difficile* gibi pseudomembranöz kolite neden olan etkenlerden kaynaklı ishaller, endoskopik görüntülemeyle spesifik endoskopik görüntü verebilirler (3).

2.9. Akut Gastroenteritlerde Tedavi / Korunma

Akut gastroenterit hem önlenebilir hemde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü, ishali önlemede güvenilir içme suyu kullanmayı, gelişmiş kanalizasyon sistemlerini, el yıkamayı (su ve sabuna dokunmayı), ilk 6 ay sadece annesütü teşvikini, kişisel, çevresel ve besin hijyenini, topluma yönelik sağlık eğitimlerini ve rotavirus aşılama programını önermektedir. Bilinen en sık ishal etkeni olan rotavirüse karşı yapılan aşılamanın da, ishal nedeniyle hastane başvurularında ve mortalitede azalmaya, etiyolojik ajan dağılımında değişikliğe neden olduğu bilinmektedir (2, 40-42). Bunun yanında anne sütünün ishale karşı koruyucu olduğu bilinmektedir(2, 3, 72-75). İshalin önlenmesinde ve tedavisinde anne sütünün teşviki, yapılmış çalışmalarda ve güncel tedavi rehberlerinde kesin öneriler arasında yer almaktadır (2, 3).

Akut gastroenterit tedavisinin ana prensipleri; oral/parenteral rehidratasyon tedavisi, enteral beslenme ve diyet seçimi, çinko takviyesi ve probiyotikler gibi ilave tedavilerden oluşur (2, 3). Hastanın dehidratasyon düzeyi ve kliniği değerlendirilerek rehidratasyonu sağlanmalıdır. Çocukların, özellikle infant yaş grubu, kiloya oranla bazal sıvı ve elektrolit gereksinimi erişkinlerden daha fazla olduğu için çocuklar dehidratasyona daha dayanıksızdır. Bunun için hasta hızlıca değerlendirilerek dehidratasyon düzeyi ve günlük sıvı gereksinimine göre 4-6 saat içinde düzeltilmelidir.

Dehidratasyonun düzeltilmesinde öncelikli tercih oral yoldan rehidratasyon olmasına karşın, hasta şokta veya oral yoldan sıvı alımını tolere edemiyorsa rehidratasyona intravenöz(i.v) yoldan başlanabilir. Ağır dehidratasyonu olan bir hastada, eğer 6 ayın altında ki hastalarda prematürite, kronik hastalık, ateş (ateş > 38°C; 3 ayın altında, ateş>39°C) varsa; 3-36 ay arasında, kanlı ishal, persistan kusmalar, düşük idrar çıkışı, çökük göz küreleri ve bilinç bozukluğu gibi risk faktörleri varsa i.v rehidratasyon gerekir (2, 3).

Dünya Sağlık Örgütünün de önerisiyle ishalde kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konulması esastır (1-3). Bu amaçla ilk kez 1969 yılında, DSÖ tarafından oral rehidratasyon solüsyonları (ORS) geliştirilmiş ve ishal tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. ORS, AGE'li çocuklarda ishale bağlı mortaliteyi dramatik bir şekilde düşürdüğü gibi, ishalin hem süresini kısaltmakta hem de şiddetini azaltmaktadır (2, 3, 76). Yıllar içerisinde yapılmış klinik çalışmalar ışığında değişik içerikli ORS solusyonları geliştirilmiştir. Bu amaçla uzun yıllardır ishalin tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan standard doz ORS'ler(sodyum: 90 mEq/l ve osmolarite: 311 mOsm/l), yerini etki ve güvenilirlik bakımından standard ORS ile aynı, aynı zamanda standard doz ORS'ye oranla gaita çıkışını %20, kusma sıklığını yaklaşık %30 ve i.v rehidratasyon gereksinimini %33 oranda azaltmış olan düşük doz içerikli (sodyum: 75 mEq/l, glukoz: 75 mmol/l, osmolarite: 245 mOsm/l) yeni ORS'ye bırakmıştır.

Tablo 2.6. DSÖ'nün 2016 yılında güncellenmiş ORS içeriği (77)

Yeni ORS	gram/litre	%	Osmolarite: mmol/litre
Sodyum	2,6	12,683	75
Glukoz	13,5	65,854	75
Potasyum	1,5	7,317	20
Klor			65
Sitrat	2,9	14,146	10
Total	20,5	100	245

Çocuklarda ve bebeklerde, özellikle kusmanın da eşlik ettiği ishal olgularında oral rehidratasyon başlanırken yavaşça (tek seferde 5ml gibi) başlanmalı, damlalık veya enjektör yardımıyla kullanılmalı ve tolere ettikçe miktar artırılmalıdır. Oral rehidratasyon solüsyonları kullanımında rutin olmamakla beraber nazogastrik tüpte kullanılabilir (2). Hastada şok, ileus, intussusepsiyon, karbonhidrat intoleransı, şiddetli kusma ve fazla miktarda gaita çıkışı(>10mL/kg/saat) olması ORS kullanımını sınırlamaktadır.

Tablo 2.7. Dehidratasyon derecesine göre rehidratasyon ve replasman tedavisi (2)

Dehidratasyon derecesi	Rehidratasyon tedavisi	Kayıpların replasmanı	Nutrisyon
Hafif derecede dehidratasyon veya dehidratasyon yok	-	her gaita çıkışında veya kusma atağında; Vücut ağırlığı(VA)<10kg ise 60-120mL ORS, VA>10 kg ise 120-240mL ORS	Başlangıç hidrasyonu sonrası anne sütüne veya yaşına uygun, yeterli kalori içeriğine sahip normal diyete devam
Orta derecede dehidratasyon	ORS, 50-100 mL/kg /3-4 saatte	aynı	aynı
Ağır dehidratasyon	Perfüzyonu veya mental durumu düzelene kadar 20 ml/kg Ringer laktat(RL) veya izotonik NaCl(SF) i.v, devamında sıvı idamesi için 100mL/kg ORS/ 4 saat yada idame sıvının iki katı 5% dekstroz+SF)	aynı Eğer içemezse nazogastrik tüp yardımıyla uygula veya 20mEq/L KCl içeren %5 dekstrozlu SF i.v verilir	aynı

İshal tedavisinde enteral beslenmenin devam ettirilmesi ishal atağının düzelmesine yardımcı olur ve rehidratasyondan sonra yaşa uygun diyetin sürdürülmesi esastır (2). Bu amaçla kompleks karbonhidrat içeren gıdalar(pirinç, buğday, patates, ekmek ve tahıllar), yağsız et, yoğurt, meyve ve sebzeler enteral beslenme için uygun seçeneklerdir. Diğer yandan yağlı yiyecekler veya basit şeker içerikli gıdalardan (meyve suları, karbonatlı soda) uzak durulmalıdır (2).

Oral rehidratasyon solüsyonlarının yanı sıra artık kılavuzlarda yer almaya başlayan diğer bir tedavi seçeneği probiyotiklerdir. Probiyotikler, oral yoldan alındığında barsağa geçerek organizmaya fayda sağlayan ve patojen olmayan mikroorganizmalardır. Faydalı florayı restore etmesinin yanında, hastanın koruyucu immünitesini geliştirmektedir (2). Probiyotiklerin; antimikrobiyal maddeler ürettiği, patojenlerin büyüme, gelişme ve üremesi için gerekli olan besin öğelerine rekabet oluşturduğu, patojenlerin adhezyonunu kompetitif olarak inhibe ettiği, toksinleri veya toksin reseptörlerini modifikasyona uğrattığı ve patojenlere karşı spesifik ve non-spesifik immün yanıt oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (78, 79). Tedavi dozları veya en etkin olan türü henüz standardize edilmemiş olmasına rağmen, bu amaçla geliştirilmiş, güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış bir çok probiyotik suşu mevcuttur. Bu suşlar arasında Saccharomyces boulardii, antibiyotik ilişkili ishallerde, C.difficile kaynaklı ishallerde etkin ve kreş ishallerini önleyebilir nitelikte; Lactobacillus rhamnosus GG, ishal süresi ve şiddetini azaltmada; Lactobacillus, Bifidobacterium ise güvenilirliği iyi olan, güncel rehberlerde de ishal tedavisinde önerilen probiyotik suşlardır. Yapılan çalışmalarda AGE tedavisinde ORS'nin yanında probiyotik kullanımının yalnızca ORS ile tedaviye kıyasla ishalin süresini kısalttığı, günlük gaita çıkışını azalttığı ve gaita kıvamını artırdığı gösterilmiştir (3, 76).

Oral rehidratasyon solüsyonları ve probiyotik kullanımına ek olarak çinko takviyesinin, çinko alımının yetersiz olduğu bölgelerde, ishalin süresi ve şiddetinde azalmaya yol açtığını ve olguların büyük çoğunluğunda rekürrensleri önleyebileceğini gösteren güçlü kanıtlar vardır (2, 3). Ayrıca ishal tedavisinde çinko kullanımının mortaliteyi %46 ve hastane yatışlarını %23 oranda azalttığı bildirilmiştir (2). Yapılmış çalışmalarda, çinko eksikliğinin olduğu gelişmekte olan ülkelerdeki 6 ayın üstündeki çocuklarda AGE tedavisinde çinko takviyesi, ishalin süresini kısalttığı için ESPGHAN tarafından önerilmektedir.

Akut enfeksiyöz ishal tedavisinde, selektif olgularda patojene spesifik antibiyoterapinin ishal süresini ve şiddetini azalttığı ve komplikasyonlardan koruduğu bildirilmiştir(2).

Tablo 2.8. Enfeksiyöz İshalde Antibiyotik Tedavisi (2)

MİKROORGANİZMA	İLAÇ TERCİHİ	DOZ VE TEDAVİ SÜRESİ
***Shigella* (ağır dizanteri ve EİEC dizanteri)**	Siprofloksasiń, ampisilin, seftriakson, azitromisin ya da TMP-SMX Çoğu suşlar çeşitli antibiyotiklere dirençlidir	Seftriakson 50-100 mg/kg/gün İV ya da İM, 1 ya da 2 bölünmüş dozda, 7 gün Siprofloksasin 20-30 mg/kg/gün PO 4 bölünmüş dozda, 7-10 gün Ampisilin PO, İV 50-100 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, 7 gün
EPEC, ETEC, EİEC	TMP-SMX ya da siprofloksasiń	TMP 10 mg/kg/gün ve SMX 50 mg/kg/gün, 2 bölünmüş dozda, 5 gün Siprofloksasin 20-30 mg/kg/gün PO 4 bölünmüş dozda, 5-10 gün
Salmonella	Tifoid dışı türler ile normal konakta oluşan komplikasyonsuz gastroenterit için antibiyotik gerekmez. Tedavi 3 ayın altında ki bebeklerde ve malignitesi, kronik Gİ hastalığı, ağır koliti, hemoglobinopatisi veya HİV enfeksiyonu ya da diğer immün sistemi zayıflamış hastalarda endikedir. Çoğu suşlar çeşitli antibiyotiklere dirençlidir	Shigella tedavisine bkz.

Tablo 2.8. (Devamı)

Aeromonas/Plesiomonas	TMP-SMX Siprofloksasin	TMP 10 mg/kg/gün ve SMX 50 mg/kg/gün, 2 bölünmüş dozd, 5 gün Siprofloksasin 20-30 mg/kg/gün PO 4 bölünmüş dozda, 7-10 gün
Yersinia türleri	İshal için genellikle antibiyotik gerekmez Ağır enfeksiyonda veya ilişkili bakteriyemide deferoksamin tedavisine ara verilmelidir. Sepsis tedavisi, immunkompromize hastalarda olduğu gibi paranteral doksisiklin, aminoglikozid, TMP-SMX ya da fluorokinolon kombinasyonu ile yapılır	
Campylobacter jejuni	Eritromisin ya da azitromisin	Eritromisin PO 10-50 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 5 gün Azitromisin PO 5-10 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, 5 gün
Clostridium difficile	Metronidazol (1. seçenek)	PO 30 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, 5 gün, maks 2 gr.
	Kullanmakta olduğu antibiyotiği kes	
	Vankomisin (2. seçenek)	PO 40 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, 7 gün, maks 125 mg.
Entamoeba histolytica	Metronidazol sonrası iodokinol ya da paramomisin	Metronidazol PO 30-40 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 7-10 gün İodokinol PO 30-40 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 20 gün Paramomisin PO 25-35 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 7 gün
Giardia lamblia	Furazolidon ya da metronidazol ya da albendazol ya da kinakrin	Furazolidon PO 25 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, 5-7 gün Metronidazol PO 30-40 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 7 gün Albendazol PO 200 mg 2 bölünmüş dozda, 10 gün
Cryptosporidium türleri	Nitazoksanid PO tedavisi, normal konaklarda gerekmeyebilir İmmünkompromize hastalarda, PO immunglobülin+agresif HİV tedavisi, vs.	1-3 yaş çocuklar:100 mg, günde 2 kez, 3 gün 4-11 yaş çocuklar: 200 mg günde 2 kez

Tablo 2.8. (Devamı)

İsospora türleri	TMP-SMX	PO TMP 5 mg/kg/gün ve SMX 25 mg/kg/gün, 2 bölünmüş dozda, 7-10 gün
Cyclospora türleri	TMP-SMX	PO TMP 5 mg/kg/gün ve SMX 25 mg/kg/gün, 2 bölünmüş dozda, 7 gün
Blastocystis hominis		Metronidazol PO 30-40 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 7-10 gün İodokinol PO 40 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, 20 gün

EİEC, Enteroinvaziv Escherichia coli; EPEC, enteropatojenik Escherichia coli; ETEC, enterotoksijenik Escherichia coli; SMX,sulfametoksazol; TMP, trimetoprim.
˟Siprofloksasin 16 yaş ve üstü çocuklarda onay almıştır.

Ayrıca ESPGHAN, AGE tedavisinde ORS ve probiyotiklerin yanında antiemetikler, antimotilite ve antiperistaltik ilaçlar, absorbentler, antisekretuvar ilaçlar, bizmut, folik asit, laktozsuz diyet, sinbiyotikler, prebiyotikler, jelatin tannat ve patojene spesifik antimikrobiyal tedavi yaklaşımını değişken öneri ve kanıt değerleriyle önermektedir (3).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve klinik değerlendirme

Araştırma protokolü iyi tanımlanmış klinik uygulama ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlandı. Çalışma populasyonu, 01 Mayıs -31 Ekim 2016 tarihleri arasında, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EBEAH) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniği, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları polikliniği ve Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve akut ishal tanısı alan hastalardan oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilecek veya çalışma dışı bırakılacak hastalar aşağıdaki kriterler ölçütünde belirlendi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Akut gastroenterit tanısı konulmuş olmak (Son 14 gün içinde, halen devam etmekte olan >3/gün sayıda cıvık veya sulu kıvamda dışkılama olması)
- 1 ay ile 15 yaş arasında olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Yenidoğan veya 15 yaş üzerinde olmak
- AGE dışında bilinen başka bir nedenle ishali olmak
- Çalışmaya katılım için ailesi tarafından "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur formu" onamı verilmemiş olmak

olarak belirlendi.

Çalışmamızda hastaların adı/soyadı, yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri öğrenildi, geliş tartısı ve boyu ölçüldü, vücut kitle indeksi ve boyuna göre tartısı hesaplanarak takip formuna kaydedildi. Günlük defekasyon sayısı, gaita kıvamı(şekilli, muhallebi gibi, su gibi), gaitada kan veya mukus içeriği,ishalin ne kadar süredir devam ettiği soruldu. İshale eşlik edebilecek semptomlardankusma sayısı, süresi ve sıklığı,

ateş, iştahsızlık, karın ağrısı ve ÜSYE belirtileri sorgulanarak takip formuna kaydedildi.Hastaların prenatal, natal ve postnatal öyküleri, doğum şekli, zamanı ve tartısı, postnatal anne sütü alma süresi, ek gıdaya başlama yaşı soruldu. İshale predispozan faktörler ve koruyucu önlemler açısından probiyotik ve antibiyotik kullanım öyküsü, eşlik eden kronik hastalık olup olmadığı, rotavirüs aşı durumu ve hastanın kreş öyküsü sorularak kaydedildi. Ailelerin sosyodemografik özellikleri, hijyen davranışlarıve ekonomik düzeyleri açısından, ailedeki çocuk sayısı ve hastamızın kaçıncı çocuk olduğu, ailenin aylık ortalama geliri, evdeki oda ve tuvalet sayısı, tuvaletin ev dışında olup olmadığı, defekasyonun tuvalet dışı ortama(toprak gibi) yapılıp yapılmadığı hasta takip formuna kaydedildi.

Başvuru anında her hastanın genel fiziki muayenesinin yanında boyu ve tartısı alınarak malnütrisyon açısından boy, tartı ve VKİ(vücut kitle indeksi) SDS değerleri hesaplandı. Hastaların dehidratasyon düzeyini ve ishalin şiddetini standardize edebilmek ve optimal tedavi planı yapabilmek için uluslarası kabul gören skorlama sistemleri kullanıldı.Bu amaçla Kliniksel Dehidratasyon Skalası (CDS) ve Modifiye Vesikari skorlaması (MVS) ölçekleri kullanılarak, hastaların dehidratasyon düzeyi ve ishalin şiddeti belirlendi.

Tablo 3.1. Çocuklar için Kliniksel Dehidratasyon Skalası (CDS)

Özellik	0	1	2
Genel görünüm	Normal	Susuz, huzursuz yada letarjik ama dokununca asabi	Uykulu, gevşek, soğuk yada terli ± komatöz
Gözler	Normal	Hafif çökük	Aşırı derecede çökük
Müköz membranlar (dil)	Nemli	Yapışkan	Kuru
Göz yaşı	Normal	Azalmış	Yok

CDS: Kliniksel dehidratasyon skalası
0 puan dehidratasyon olmadığını, 1-4 puan hafif dehidratasyonu ve 5-8 puan orta/ağır dehidratasyou göstermektedir.

Tablo 3.2. Modifiye Vesikari skorlaması(MVS) (3)

Puan	0	1	2	3
İshal süresi (saat)	0	1-96	97-120	≥121
24 saatlik periyotta ki maksimum gaita sayısı (hastalık esnasında)	0	1-3	4-5	≥6
Kusma süresi (saat)	0	1-24	25-48	≥49
24 saatlik periyotta ki maksimum kusma epizodu sayısı (hastalık esnasında)	0	1	2-4	≥5
Kaydedilen en yüksek ateş (°C)	<37,0	37,1-38,4	38,5-38,9	≥39
Gelecek sağlık ziyareti	0	-	Birincil bakım	Acil tedavi
Tedavi	yok	İV rehid-ratasyon	Hastaneye yatış	-

MVS: Modifiye Vesikari Skorlaması

İshal şiddeti açısından 1-10 puan hafif/orta, 11 ve üzeri puan ise şiddetli ishal olarak değerlendirilmiştir

Hastalar, klinik öykü ve fizik muayene sonrası tedavi amaçlı hastaneye yatış ve IV hidrasyon gerekliliği açısından değerlendirildi. Ayrıca uzamış ateş hikayesi olan hastalardankan kültürü alınması planlandı. Her hasta, klinik ve laboratuvar özelliklerine uygun olarak tedavi edildi.

3.2. Laboratuvar Analizleri

Hastaların geliş anında, AGE sırasında etkilenmesi muhtemel kan parametrelerinden tam kan sayımı, kan gazları, serum elektrolit seviyeleri (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), CRP düzeyi ve etiyolojiye yönelik gaita tetkikleri (gaita mikroskobisi, gaitada gizli kan, rota virüs antijeni, adenovirüs antijeni, norovirüs antijeni, kliniği uyumlu hastalarda *C.difficile* toksin A-B, gaita kültürü, gaitada enterik bakteriyel panel (PCR) [*Salmonella spp*., shigelloz hastalıklar (S*higella spp*., EİEC), *Campylobacter spp*. (jejuni & coli), shiga toksinler 1a & 2a] ve gaitada parazit incelemesi yapıldı.

Bu amaçla, hemogramları Sysmex XN 9000 otoanalizöründe hematoloji laboratuvarında, kan gazları Radiometer ABL 800 flex cihazında, biyokimyasal testleri orijinal kitler kullanılarak Abbott Architect c16000 otoanalizöründe türbidimetrik yöntemle, hormon testleri Abbott Architect i2000(USA) hormon cihazında kemilüminesan mikropartikül immün ölçüm yöntemiyle ölçülerek kaydedildi.

Akut faz belirteçlerinden olan CRP düzeyleri, Siemens Dade Behring BNII cihazında immünonefelometrik yöntemle tayin edildi.

Hastaların gaita mikroskobisi için gaita örneği geniş sızdırmaz vida kapaklı gaita kabına alınarak ilk yarım saat içerisinde çalışıldı. Örnek alımı sonrası, serum fizyolojiklelam üzerinde emülsiye edilerek hazırlanan preparatlar kısık ışıkta, 10x ve 40x objektifler kullanılarakprotozoon trofozoit ve kistleri, helmint yumurta ve larvaları açışından araştırıldı.Mikroskobik olarakE.histolytica/disparkistlerinin görüldüğü dışkı örneklerinde adezin antijeninin varlığı spesifik monoklonal ELİSA *E.HİSTOLYTİCA II*^{TM}(Techlab,Blacksburg, VA 24060, USA) yöntemi kullanılarakaraştırıldı.

Taze dışkı örneklerinde rota ve adeno virüs 40/41 antijenleri immünokromatografik yöntem ile araştırılmıştır. Ecotest Rotavirus and Adenovirüs Combo Rapid Test Device (RAC-F23M)(Asure Tech.China) kiti ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.Testin özgüllük ve duyarlılığı üretici firma tarafından rota virüs için % 99.1 ve % 99.9; adenovirüs için %99.9 ve %99.4 olarak verilmiştir. Norovirüs antijeniaraştırması için hastalardan toplanan dışkı örnekleri ağzı kapaklı, fiksatif içermeyen kaplara alınarak çalışma yapılana dek -20°C'de saklandı. Dışkı örneklerinde norovirus antijeni ticari olarak satılan üçüncü jenerasyon ELISA kiti (RIDASCREEN, R-Biopharm, Darmstadt, Almanya) ile araştırıldı. Sandviç enzim immüno-essey yöntemininkullanıldığı bu kitte mikro-kuyucukların yüzeyi monoklonal antikorlarla kaplı olup, dışkıdakiantijeni yakalama özelliğine sahipti. Norovirus GI ve

GII genotiplerine ait antijenlerisaptayabilen ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

Gastroenterit etkeni patojen bakterilerin tanısı için örneklerinin spesifik kültür besiyerilerine ekimleri yapıldı. Suşların tür düzeyinde identifikasyonu ile antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize mikrobiyoloji sisteminden faydalanıldı.Patojen bakterilerinmoleküler tanısında BD MAX ™ Enteric Bacterial Panel PCR sistemi kullanılarak *Salmonella spp*., shigelloz hastalıklar (S*higella spp*., EİEC), *Campylobacter spp*. (jejuni & coli), shiga toksinler 1a & 2a izolasyonu sağlanıldı.Dışkı örneklerinde Clostridium difficile toksin A –B antijenleri,PL Toxin A+B test, PRİMA LAB SA Via cantonale 18 CH 6928 Manno (immunochromatographic rapid test) kiti ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırıldı.

Gaitada gizli kan araştırılmasında ACRO BIOTECH, inc. Strip kullanıldı. Temiz ve ağzı kapalı kaplara alınan dışkı örnekleri tampon çözelti (TFF/FOB COMBO Buffer) ile süspanse edilmesinin ardından strip üzerine damlatılarak 10 dakika sonra sonuç değerlendirilmesi yapıldı. Strip üzerinde kontrol, transferrin ve hemoglobin test bandının oluşması pozitif, sadece kontrol bandının oluşması negatif sonuç olarak değerlendirildi, ancak kontrol bandı oluşmadan sadece transferrin / hemoglobin bandının oluşması değerlendirmeye alınmadı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda, veriler SPSS (Statistical Package for Social Scienses) 17.0 paket programına girilerek değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler yapılarak her bulgunun sıklığı, min - maks değerleri ve ortalamaları hesaplandı. İki grup arasında sayısal olmayan verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi; sayısal olan verilerin karşılaştırılmasında ise dağılım durumuna göre Student t-testi veya Mann - Whitney U

testi yapıldı. Yaş ve süre değerleri ortalama ± standart sapma (SS) olarak sunuldu. Sonuçlar, %90'lık güven aralığında ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Onbeş yaş ve daha küçük hastaların dahil edildiği çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması 46.0±43,6 ay idi. Hasta populasyonunun cinsiyet dağılımına bakıldığında, 119 (%50,9) hasta erkek ve 115(%49,1) hasta kız cinsiyetteydi. Hastaların %43,5'ibaşvurduğunda yaşamın ilk iki yılı içerisindeydi. Yaşa ve cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmamızda etiyolojiye yönelik yapılan gaita incelemelerinden elde edilen veriler ışığında, tespit edilebilen etken mikroorganizmalar ve hasta populasyonuna dağılımı Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların gaita tetkik sonuçlarının dağılımı

Etiyolojik ajan	n (%)
Rotavirüs	42 (17,9)
Entamoeba histolytica	9 (3,8)
Adenovirüs	7 (3,0)
Norovirüs	5 (2,1)
Clostridium difficile	5 (2,1)
Escherichia coli	4 (1,7)
Shigella dysenteriae	3 (1,2)
Salmonella typhi	2 (0,8)
Campylobacter jejuni	2 (0,8)
Rotavirüs + *Entamoeba histolytica*	2 (0.8)
Rotavirüs + *Clostridium difficile*	2 (0.8)
Etiyoloji saptanamayan*	151 (64.5)

*****: başvuru esnasında gaita örneği verememiş ya da verilen gaita örneğinde etiyoloji saptanamamış

Çalışmamızda, hastaların 151 (%64,5)'inde etken saptanamazken, 83 (% 33,5)'ünde ishal etiyolojisi tespit edilebildi. Etken saptanabilen ishallerin % 65'i viral, %19,2'si bakteriyel ve %9'u paraziter kaynaklı;%4,8'inin ise ko-enfeksiyon(virüs,

bakteri, parazit) olduğu görüldü, ancak etkenlerin bakteriyel, viral ve paraziter açıdan etiyolojik dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,406).

Hastaların etiyolojik nedenlerinin yaş gruplarına dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Etkenlerin yaş gruplarına dağılımı

Etiyolojik ajan	**Yaş grupları n(%)**				
	0-6 ay	7-24 ay	3-5 yaş	6-15 yaş	Toplam
Rotavirüs	5 (41,7)	13 (16,7)	10 (16,7)	14 (22,6)	42 (19,8)
Adenovirüs	0	3 (3,8)	2 (3,3)	2 (3,2)	7 (3,3)
C. difficile	0	3 (3,8)	1 (1,7)	1 (1,6)	5 (2,4)
E. histoliytica	0	4 (5,1)	3 (5)	2 (3,2)	9 (4,2)
Salmonella spp.	0	1 (1,3)	1 (1,7)	0	2 (0,9)
Shigella spp.	0	1 (1,3)	0	2 (3,2)	3 (1,4)
E.coli	1 (8,3)	0	2 (3,3)	1 (1,6)	4 (1,9)
Campylobacter	0	0	1 (1,7)	1 (1,6)	2 (0,9)
Norovirüs	0	0	3 (5)	2 (3,2)	5 (2,4)
Rotavirüs+*C. difficile*	0	0	2 (3,3)	0	2 (0,9)
Rotavirüs+*E. histolytica*	0	1 (1,3)	1 (1,7)	0	2 (0,9)
Etiyoloji saptanamayan	6 (50)	52 (66,7)	34 (56,7)	37 (59,7)	129 (60,8)
Toplam	12 (100)	78 (100)	60 (100)	62 (100)	212 (100)

P:0,297
Gaita örneği verememiş hastalar tabloya dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %59,8 (140 hasta)'i normal spontan vajinal yol(NSVY) ile %40,2 (94 hasta)'si ise sezeryan ile doğmuştu. Hastların %13,2 (31 hasta)'si prematüre, %85.9 (201 hasta)'u miadında ve %0.9 (2 hasta)'u postmatür olarak dünyaya gelmişti. Ailelerinin çocuk sayısı ortalama 2,46±1,36(1-11) ve evde yaşayan kişi sayısı ortalama 3,59±0,80 idi. Doğum sonrası hastalar ortalama 13,8±9,2 ay anne sütü almış ve ortalama 5,48±3,16'ncı ayda ek gıda ile beslenmeye başlamıştı. Hastaların doğum tartısı ortalama 3022,8±624,3 gram ile normal aralıktaydı. Ailenin aylık gelir düzeyi ortanca 1400 (500 - 15000) TL ile geniş bir yelpazeye dağılmıştı.

Yüzkırkhastanın evinde 1 tane, 89 hastanınevinde 2 veya daha fazla sayıda tuvalet bulunurken, 5 (%2.1) hastanın evinde tuvalet bulunmamaktaydı ve 22(%9,4) hasta toprağa veya ev dışında bir tuvalete defekasyon yapmaktaydı.Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	
Doğum şekli, n (%)	
Normal spontan vajinal yolla doğum	140 (59,8)
Sezeryan ile doğum	94 (40,2)
Doğum zamanı, n (%)	
Prematür (36 hafta + 6/7)	31 (13,2)
Matür (36 hafta + 7/7 - 41 hafta+6/7)	201 (85,9)
Postmatür (41 hafta + 7/7-)	2 (0,9)
Doğum tartısı (gram) [ortalama ± SS (min-maks)]	3022,8±624,3 (750-5000)
Anne sütü alma süresi (ay) [ortalama ± SS (min-maks)]	13,8±9,2 (0-24)
Ek gıda başlama yaşı (ay) [ortalama ± SS (min-maks)]	5,4±3,1 (0-66)
Rotavirus aşısı yapılmış olan hasta sayısı, n (%)	3 (1,3)
Kronik hastalık varlığı, n (%)	23 (9,8)
Astım	5 (2,1)
Gastroözofageal reflü	2 (0,9)
Malnutrisyon	2 (0,9)
Kongenital kalp hastalığı	2 (0,9)
İshalden önceki son bir ayda antibiyotik kullanımı, n (%)	54 (23,0)
Adı bilinmiyor	26 (11,1)
Amoksisilin-klavulonat	17 (7,3)
Metronidazol	11 (4,7)
İshalden önceki son bir ayda probiyotik kullanımı, n (%)	26 (11,1)
Adı bilinmiyor	11 (4,7)
Saccharomyces boulardii	9 (3,8)
Bifidobacterium animalis subsp. lactis	2 (0,9)
Jelatin tannat	3 (1,3)
Bacillus clausii	1 (0,4)
Kreşe/okula giden hasta sayısı, n (%)	69 (29,5)
Ailenin aylık geliri (TL) [ortanca (min-maks)]	1400 (500-15000)
Evde yaşayan kişi sayısı (ortalama ± SS)	3,5±0,8
Tuvaleti evin dışında olan veya toprağa defekasyon yapan hasta sayısı	22 (9,4)
Evdeki tuvalet sayısı [ortanca (min-maks)]	1 (0-3)
0	5 (2,1)
1	140 (59,8)
≥2	89 (38)

Min, minimum; maks, maksimum; SS, standart sapma

Olgular en sık ishal şikayetiyle başvurdu (%100). Başvuran her hasta günlük en az 3 kere, sulu/cıvık kıvamda defekasyon yapmaktaydı. Hastaların günlük defekasyon sıklığıortalama 6,6±4,2 ve hastalar günlük en az 3 ve en fazla 24 kez defekasyon yapmaktaydı. Hastaların ishal şikayetleri başvuru anından en az 3 saat ve en fazla 336 saat önce başlamıştı. Hastaların çoğu (%17,9), başvuru anında günlük 4 veya 6 kez defekasyon yapmaktaydı. Tanı almış 51 hasta (%21,8) muhallebi-cıvık kıvamda, 183 hasta(%78,2) ise su gibi kıvamda gaita yapmaşikayetiyle başvurdu. Yirmi dörthastanın (%10,3) gaitasında kan, 82hastanın (%35) gaitasında mukus vardı.Başvuru sırasında ishale en sık eşlik eden semptom iştahsızlık oldu. Akut ishal tanısı alan hastaların %85,9'unun(201 hasta) iştahsızlık yakınması mevcuttu. ishale eşlik eden başlıca semptomlardan kusma,153 (%65,3) hastada görüldü. Hiç kusma şikayeti olmayan başvurular olduğu gibi, günlük 20 kereye kadar kusan hastalar vardı ve başvuru anındaki kusma sayısı günlük ortalama 2,65±3,25 idi.Karın ağrısı, hastaların %61,5'inde (144 hasta) ve ateş hastaların %59'unda(138hasta) vardı. Başvuru semptomlarının etiyolojik nedenler veya yaş gruplarına dağılımında istatisiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmadı.

Semptomların etiyolojik nedenlere dağılımıTablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Semptomların etkenlere dağılımı

Etiyolojik ajan	Semptomlarn(%)			
	İştahsızlık	Kusma	Karın ağrısı	Ateş (>38 °C)
Virüsler	48 (20,5)	39 (16,6)	33 (14,1)	34 (14,5)
Bakteriler	15 (6,4)	12 (5,1)	10 (4,2)	11 (5,7)
Parazitler	8 (3,4)	6 (2,5)	6 (2,5)	6 (2,5)
Saptanamayan	127 (54,2)	96 (41)	91 (38,8)	85 (36,3)
Toplam	198 (84,6)	153 (65,3)	140 (59,8)	136 (58,1)

p> 0,05
Hastaların 4 tanesinde çoklu patojen tespit edilmiş ve semptom dağılımına dahil edilmemişlerdir.

Akut ishalle başvuran hastaların sadece 3'ü(%1,3) daha önce ishale karşı rotavirüs aşısı yaptırmıştı. Tuvaleti evin dışında olan veya toprağa defekasyon yapan olgu sayısı 22(%9.4) idi. Hastaların %29,5'i(69 hasta) kreşe veya okula gitmekteydi.

Tanı almış 110 (%47) hastada ishale ÜSYE eşlik ederken, hastaların %9,8'inde(23 hasta) altta yatan kronik bir hastalık vardı. Bunlar arasında astım %2,1(5 hasta), Gastroözofagial reflü (GÖR) %0,9 (2hasta),malnutrisyon %0,9 (2hasta),ve kongenital kalp hastalığı(KKH) %0,9 (2hasta) başlıcalarıydı.

Başvuru öncesi hastaların %29,5'inde (69 hasta)son bir ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü vardı ve 26 hasta (% 11,1) kullandığı antibiyotiğin adını bilmiyordu. Adı saptanabilen antibiyotikler arasında en sık, ishale en fazla neden olan, amoksisilin+klavunat kombinasyonu(%7,3) kullanımı ve onu takiben hastaların %4,7'sinde (11 hasta) metronidazol kullanım öyküsü vardı. Başvuru sırasında 26(%11,1) hastaya başvuru öncesi probiyotik başlanmış ve bunların%4,7'si kullandığı probiyotiğin adını bilmiyordu. Kullandığı probiyotik suşu saptananlar arasında 9 hasta (%3,8) Saccharomyces boulardii, 2 hasta (%0,9) Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis, 1hasta (%0,4) Bacillus clausii grubu probiyotikleri kullanmaktaydı. Akut ishal tanısı alan3 hasta (%1,3) isejelatin tannat isimli medikal cihaz kullanmaktaydı.

Akut ishalle başvuran her hasta öyküsü alındıktan sonra boy ve vücut ağırlığı ölçülerek hastaların boy, vücut ağırlığı ve VKİ z-skorları hesaplandı. Hastaların ortalama boy z-skoru 0,051±1,80, vücut ağırlığı (VA) z-skoru -0,62±1,43 ve VKİ z-skoru ortalama -1,05±1,31 olarak bulundu.Fiziki muayenesi yapılan hastaların dehidratasyon düzeylerini ve ishal şiddetini belirlemek için, dünya genelinde yaygın olarak kullanılan CDS ve MVS skorlarına bakıldı.Olguların ortalama MVS skorları 8,84±3,13 olarak saptandı ve 68 hastada(%29) MVS'ye göre şiddetli ishal tablosu tespit

edildi.Dehidratasyon açısındanortalama CDS skoru0,31±0,78 olarak bulundu ve başvuru anında hastalarda orta-ağır dehidratasyon veya şok tablosu görülmedi.

Akut ishali olan 234 hastanın, geçirmiş olduğu AGE tablosundan etkilenmesi muhtemel kan gazları, hemogram, CRP ve biyokimyasal(elektrolit) parametreleriTablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar özellikleri

Laboratuvar parametresi	Ortalama± SS (min-maks)
BUN(mg/dL)	11,02 ± 4,62 (2 - 25)
Kreatinin(mg/dL)	0,46 ± 0,09 (0,14 - 0,85)
Sodyum(mmol/L)	136,83 ± 2,74 (126 - 143)
Potasyum(mmol/L)	4,23 ± 0,52 (2,5 - 5,87)
Klor(mmol/L)	105,26 ± 3,67 (98 - 117)
WBC(x10³/uL)	11,24 ± 5,013 (3,25 - 32,76)
Hgb(g/dL)	12,97 ± 1,52 (9,38 - 16,96)
Plt (x10³/L)	376,66 ± 101,63 (113 - 795)
CRP (mg/dL)	1,01 ± 3,62 (0,27 - 20,5)
pH	7,40 ± 0,06 (7,07 - 7,74)
HCO3	19,73 ± 4,08 (9,9 - 51,8)
GGK pozitifliği	78 (%33,3)

BUN, kan üre nitrojeni; WBC, beyaz kan hücresi; CRP, C-reaktif protein; HCO3, bikarbonat düzeyi; GGK, gaitada gizli kan

Akut ishalle başvuran hastaların %33,3'ünün(78 hasta) gaita örneğinde gizli kan pozitifliği tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Akut gastroenterit, çocukluk çağında sık görülen, mortalite ve morbiditesi yüksek, tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalıktır. İshal, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı olarak gelişebileceği gibi, toplumun yaşadığı coğrafya, iklim şartları, kültürel özellikleri, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Özellikle çocuklarda sık görülen bu önemli halk sağlığı sorunuyla etkin mücadele edebilmek, ancak onu daha iyi anlamak ve daha etkin bir tedavi yaklaşımıyla mümkündür. Bu amaçla çalışmamızda akut ishal ile başvuran çocuk hastaların klinik, etiyolojik ve sosyodemografik verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Onaltı yaşından küçüklerin dahil edildiği çalışmamızda, akut ishalle başvuran 234 hastanın yaş ortalaması 46.0±43,6 ay idi. Olguların %43,9'u ilk 2 yaşta tanı aldı. Dünya genelinde 2 yaşın altındaki hastalarda görülen ishaller genellikle viral kaynaklı iken, bakteriyel ishallerin yaş ayrımı yapmadığı görülmüştür (10, 80-85). Çalışmamızda, 151 (%64,5) hastada etken saptanamazken, hastaların 83 (%33,5)'ünde ishal etiyolojisi tespit edilebildi. Etken saptanabilen ishallerin % 65'i viral, %19,2'si bakteriyel ve %9'u paraziter kaynaklı;%4,8'inin ise ko-enfeksiyon(virüs, bakteri, parazit) olduğu görüldü. Bu oranlar literatür ile uyumlu bulundu.Elliott ve ark.'nın (22)yaptığı akut gastroenterit çalışmasında viral etkenler %70, bakteriyel etkenler %10-20 ve paraziter etiyoloji %10 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda virüs, bakteri veya parazit kaynaklı ishallerin yaş gruplarına dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Etiyoljik etkenlere bakıldığında, rotavirüs ishallerinin tüm yaş gruplarına homojen olarak dağıldığı, adenovirüsün 6. aydan itbaren tüm yaş gruplarına, norovirüsün ise 2 yaş sonrası tüm yaş gruplarına homojen olarak dağıldığı görüldü. Bakteriyel ajanlardan *C.difficile* de 6 aydan itibaren tüm yaş gruplarında görülürken, en sık 6-24 ay yaş grubunda tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark

görülmedi. *Salmonella, shigella* ve *campylobacter* türleri tüm yaş gruplarında görülürken yaş gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulundu (10, 11, 24, 44). Çalışmada 0-6 ay yaş grubundaki hastaların oranı % 5,1 idi. Bunlar arasında en sık tespit edilebilen etken rotavirüstü. Bu dönem hastalarda parazit kaynaklı ishal görülmedi. Çalışmada 6-24 ay arası yaş grubu parazitlerin en sık görüldüğü dönemdi. Bu durumun, ek gıdalara ve içme suyu kullanmaya başlama ve bebeğin emekleme-yürüme dönemi gibi fekal-oral bulaş riskinin arttığı bir dönemi kapsaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Altıncı aydan itibaren, 2 yaşının sonuna kadar olan süreçte, tespit edilen ajanlar arasında viral etkenler ön planda yer alırken, bunlar arasında da ilk sırayı yine rotavirüsün aldığı görüldü. Durmaz ve ark.(11) tarafından yapılan Türkiye rotavirüs sürveyans çalışmasında en yüksek rotavirüs pozitifliği %38,7 ile 13-24 ay yaş grubu çocuklarda saptanırken, %28,3 ile 25-36 ay yaş grubu ikinci sırada yer almıştır. Çalışmamızda 6-24 aylık süreçte diğer sık etkenlerin *E.histolytica* ve adenovirüs olduğu tespit edildi.

Genel olarak etkenlere baktığımızda, çalışmamızda, viral ajanlardan rotavirüs, tespit edilebilen etkenler arasında ilk sırada yer alırken; *Entamoeba histolytica* ikinci, adenovirüsler üçüncü sırada saptandı.Ükemizde akut ishal etiyolojisine yönelik yapılmış çalışmalarda viral etkenler, bunlar arasında da rotavirüs ilk sıralarda yer almaktadır. Erzurum ilinde önceki yıllarda Balkan ve ark.'nın(86) yaptığı çalışmada, AGE tanılı 5 yaş altı çocuk hastaların gaita örnekleri incelenmiş ve tespit edilebilen etkenler içerisinde rotavirüs ilk sırada saptanmıştır. İzmir'de yapılan ishalli olgularda rotavirüs ve adenovirüs prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, hastaların %18'inde rotavirüs, %1,2'sinde ise adenovirüs tespit edilmiştir (87). Burkina Faso'da, 5 yaş altı AGE'si olan hastaların %64'ünde en az bir patojen izole edilmiş ve en sık saptanan ajanlar %30'unda rotavirüs, %24'ünde *Escherichia coli* ve %9'unda*Salmonella enterica ssp*. olmuştur.

Hastaların %11'inde çoklu etken izole edilmiştir(10). Literatürde sık karşılaşılan norovirüs ve *Clostridium difficile* gibi etkenler bu çalışmada hastaların ancak %6'sında tespit edildi. Dünya genelinde yapılan bazı çalışmalarda norovirüs, özellikle rotavirüs aşılaması sonrası en sık etken olarak tespit edilmiştir. Bir Orta Amerika toplumu olan Nicaragu'da yapılmış toplum bazlı bir çalışmada, rotavirüs aşılanma sonrası ishal etiyolojisi araştırılmış ve çarpıcı sonuçlar bulunmuştur. En sık tespit edilen ajan norovirüs (%20,4) olurken, sapovirüs (%16,6), *enteropathogenic Escherichia coli*(11.3%) ve *Entamoeba histolytica*/*dispar*(8.3%) diğer sık tespit edilen ajanlar arasında yer almıştır. Rotavirüs olguların sadece %5,3 ünden izole edilmiştir (9). Çalışmamızdaki norovirüs sıklığındaki azlığın, düşük aşılanma oranları sebebiyle rotavirüsün sık olmasına bağlı olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca dondurularak saklanan gaita örneklerinden il dışına nakil sürecinde beklemeye bağlı virüs izolasyonunda ki kayıplarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Olguların yaş gruplarına dağılımına baktığımızda, yaşamın ilk 2 yılında norovirüs kaynaklı ishal görülmezken, diğer yaş grupları arasında homojen bir dağılım görülmüştür. Çalışmada hastaların %50,9'u erkek, % 49,1'i kızdı. Olguların cinsiyet özelliklerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Etkenler arasında parazit kaynaklı ishaller, erkeklerde daha sık görülürken istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda cinsiyet dağılımı açısından genel olarak bir fark olmadığı bildirilmiştir (88-90).

İshalden korunmada hijyen koşullarının iyileştirilmesi, el yıkama ve izolasyon prosedürlerinin uygulanması, anne sütü teşviki ve özellikle de aşılama programlarının önemi vurgulanmaktadır (72-75, 91-94). Rotavirüs aşılamasının rotavirüs kaynaklı ishallerde mortaliteyi %35 azalttığı görülmüştür (95). Onüç yaş altı çocuklarda yapılan bir çalışmada, rotavirüs aşısı yapılmış çocuklarda rotavirüs pozitif AGE'lerin hastane

başvurularında %84.7; hastane yatış oranlarında %91.1 ve şüpheli hastane kaynaklı enfeksiyonlarında %95.7 oranında anlamlı düşüşler bildirilmiştir (91). Aşılama üzerine yapılmış çok sayıda klinik çalışma aşının etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir, ancak gelişmekte olan toplumlarda saha çalışmalarında aşının etkinliği daha düşük bulunmuştur (96-100). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada, rotavirüs rutin aşılama programının, aşılanmamaya karşı maaliyet etkin olduğu görülmüştür (101). Rotavirüs aşılaması, Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme merkezleri (CDC), ESPGHAN ve DSÖ tarafından kesin olarak önerilmiştir (39, 97, 102). Çalışmamızda hastaların sadece 3 (%1,3) tanesine rotavirüs aşısı yapıldığı görüldü. Bu düşük oranın, aşılama konusundaki bilgi eksikliği, aşının rutin aşılama takviminde yer almaması nedeniyle oluşturduğu yüksek maliyet veya rotavirüs aşılaması yapılmış olan hastaların bu çalışma süresi boyunca hastaneye başvurmamış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ülkemiz için rotavirüs aşılama oranlarını ve bunu etkileyebilecek sosyodemografik ve kültürel parametreleri değerlendiren bilimsel çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmada rotavirüs aşısı olan bu hastalardan ikisinin rotavirüse bağlı ishal geçirdiği ancak belirgin dehidratasyonlarının olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda, hastaların postnatal ortalama 13,8 ay anne sütü aldığı ve ortalama 5,48. ayda ek gıdaya başlandığı tespit edildi. Eaton-Evans ve Dugdale'in çalışmasında, anne sütü, biberon ve her ikisiyle beslenen çocuklar, doğumdan 1 yaşına kadar ishal ve kusma insidansı açısından takip edilmiş, 6 ayına kadar annesütü alan bebeklerin ishal ve/veya kusma ataklarının almayanlara oranla daha az olduğu, ancak 6 aydan sonra önemli bir koruma sağlamadığı görülmüştür (72). Çalışmamızda, yaşamın ilk 6 ayı boyunca yalnızca anne sütü almış olmak veya 2 yıl boyunca anne sütünü almış olmakla, anne sütünü 6 aydan daha az süreli almış olmanın etiyolojik açıdan anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. Yapılan bir metaanalizde, emzirmenin, ishal insidansına,

prevalansına, hastaneye yatışlara, diyare morbiditesine ve tüm nedenlere bağlı mortaliteye karşı koruyuculuğu üzerine geniş kanıtlar bulunmuştur (73). Özellikle 0-5 ay arasında sadece anne sütü ile beslenmenin ve 2 yaşa kadar da emzirmeye devam edilmesinin, anne sütü almamış olan çocuklara nazaran mortalite ve morbidite riskinin daha az olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde ettiğimiz emzirme süresi ve ek gıdaya başlanma yaşı geniş bir yelpazeyi ihtiva etmekle birlikte, literatüre ve DSÖ'nün önerdiği anne sütü alım sürelerine uygun olduğu, bunun da bölgemizde ishal insidansını, ishal ilişkili mortalite ve morbidite riskini azaltan bir parametre olarak değerlendirilebileceği düşünüldü. Kısmen emzirilen çocuklardaki ishal ilişkili hastalıklara karşı mücadelenin değerlendirildiği bir sistematik derlemede sadece anne sütü ile beslenmeyi (emzirme) destekleyen kanıtlar bulunmuştur (74). Khan ve ark.'nın (75)yaptığı sistematik derleme ve metaanaliz çalışması, neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmada (bunlar arasında düşük sepsis riski, ishal ve respiratuvar hastalıklar dahil), postnatal anne sütüne erken başlanmasını ve yaşamın ilk ayında sadece anne sütü ile beslenmenin teşvikini vurgulamıştır.

İshalden korunmada hijyen önerilerine uyum oldukça önem taşımaktadır. Kaliteli su kullanımı ve hijyene uyumun ishal ilişkili hastalıkları azaltmada etkin olduğu görülmüştür (92, 93).İshal ataklarının önlenmesinde el yıkamaya teşvikin de etkili olduğu, çocuk bakım merkezlerinde yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir (94). Çalışmamızda el yıkama alışkanlıkları ve kullanılan içme suyuyla ilgili veri bulunmamaktadır. Ancak, çalışmada 22 (%9,4) hastanın tuvaletinin evin dışında bulunduğu veya hastaların toprağa defekasyon yapmakta olduğu öğrenildi. Popülasyonların ekonomik özellikleri de ishal insidansıyla ilişkili parametrelerden biridir. Türkiye istatistik kurumu (TÜİK) 2016 verilerine göre, ülkemiz fertlerinin %21,2'sinin yoksulluk sınırının altında olduğu belirtilmiştir (103). Çalışmamıza

dahiledilen ailelerin aylık geliri ortalama 1400 TL saptanmış olup, ülkemiz için TÜİK verileriyle belirlenen açlıksınırı düzeylerinde (4 kişilik bir aile için 1350 TL) ve yoksulluk sınırının (7116 TL) altında olduğu görüldü (103, 104). Çalışmaya dahil edilen hastaların evde yaşayan kişi sayısı 3,5±0,8 kişi olarak saptanmışve bu değer TÜİK 2016 ülkemiz ortalama hane halkı büyüklüğüyle(3,5 kişi) uyumlu bulunmuştur(103).Bu çalışmada popülasyonun düşük ekonomik düzeye, kötü hijyen koşullarına ve yetersiz altyapı şartlarına sahip olduğu görüldü. El yıkama ve beslenme alışkanlıkları ve içme suyu özellikleri ile ilgili bilgi edinilmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir.

Prenatal dönemde GİS mikrobiyotası steril iken, doğum sırasında yutulan maternal flora ile yenidoğanın GİS florası oluşmaya başlar. Bu floranın oluşumunda annenin kullandığı ilaçlar, probiyotikler, bebeğin doğum şekli, doğum sonrası anne sütü veya mama ile beslenmesi, probiyotik veya antibiyotik kullanımı gibi faktörler etkilidir(105, 106).

Whelan ve ark. (107) enteral beslenme sırasında diyare gelişen hastalarda, intestinal disbiyozis görüldüğünü ve disbiyozisin ishal patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Ayrıca sezeryanla doğanların vajinal yolla doğanlara göre bağırsak floralarında daha fazla patojen bakteri olduğunu saptanmıştır (108). Olası ishal predispozispozan faktörler açısından çalışmamızda hastaların %14'ünün prematür ve %40,2'sinin sezeryan ile doğduğu, %23'ünün başvuru öncesi antibiyotik kullanım öyküsü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda antibiyotik kullanan hastaların %33,3'ünün, kullanmayanların ise %27,3'ünün MVS'ye göre daha şiddetli ishal geçirdiği görülse de, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi. Antibiyotik kullanımının intestinal flora üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Bağırsak florasında *Bifidobacteria* grubu bakterilerin artması bebeğin GİS immun sisteminin gelişimi için önemlidir (109).

Yapılmış bir çalışmada yaşamın ilk bir ayında antibiyotik kullanan bebeklerin bağırsak floralarında *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* türleri gibi baskın olması gereken faydalı suşların azalmış olduğu görülmüştür (108). Yapılmış çalışmalar antibiyotik ilişkili ishal etiyolojisinde, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının, özellikle de amoksisilin klavunat kombinasyonunun başı çektiğini göstermiştir (110, 111). Çalışmamızda da başvuru öncesi antibiyotik kullanım öyküsü tespit edilenler arasında en sık kullanılan antibiyotiğin amoksisilin klavunat kombinasyonu olduğu gözlendi (%7,3). Probiyotikler, oral yoldan alındığında barsağa geçerek organizmaya fayda sağlayan ve patojen olmayan mikroorganizmalardır. Probiyotik kullanımının bağırsak florasını geliştirdiği, yapılmış çalışmalarda akut ishal tedavisinde ORS'nin yanında probiyotik kullanımının yalnızca ORS ile tedaviye kıyasla ishalin süresini kısalttığı, günlük gaita çıkışını azalttığı ve gaita kıvamını artırdığı gösterilmiş ve güncel tedavi rehberlerinde kullanımı önerilmiştir (3, 76).Çalışmamızda akut ishalle başvuran hastaların %11,1'inin bir probiyotik kullanmakta olduğu görüldü. Akut ishal tanısı alan ve probiyotik kullanmakta olan bu hastaların orta ya da ağır dehidratasyonu olmadığı görüldü. Çalışmamızda probiyotik kullanan hastaların %19,2'si CDS skorlarına göre hafif dehidrateyken, probiyotik kullanmayanların %17,3'ü hafif dehidrateydi. Diğer yandan MVS'ye göre hastalardan probiyotik kullananların %50'sinde, kullanmayanların ise %26,4'ünde şiddetli ishal tablosu mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan bu durum, şiddetli ishal geçirmekte olan hastalara, başvuru öncesi aileleri tarafından probiyotik başlanmış olabileceğiyle ilgili olduğu düşünüldü.

Akut gastroenterit etkenlerinin prevalansı mevsimsel dağılım göstermektedir. Yapılan çalışmalarda rotavirüs ishalleri, ılıman iklim kuşaklarında sonbahar ve kış aylarında, tropikal iklim coğrafyasında tüm yıla yaygın olarak görülmekteyken; norovirüs ishalleri tüm yıla yaygın, ancak sonbahar ve kış aylarında daha çok;

adenovirüs ishalleri ise bütün yıl boyunca, ancak yaz aylarında daha sık görülmektedir (112-115). Bakteriyel etkenlere bağlı ishaller ise daha çok nemli ve yağmurlu sezonlarda etiyolojide rol oynamaktadır (10, 32). Çalışmamız mayıs-ekim ayları arasında 6 aylık süreçte gerçekleştirilmiş olduğu için, patojenlerin mevsimsel dağılımı yapılamamış ve bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, hastaların en sık ishal şikayetiyle başvurduğu ve başvuran tüm hastaların, ishal tanımına da uygun şekilde, günde en az üç kere sulu-cıvık dışkılama yaptığı öğrenildi. Hastaların başvurudaki ishal sıklığı açısından bakıldığında, etiyolojik açıdan veya yaş gruplarına dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. İshali takiben hastaların en sık semptomunun iştahsızlık olduğu görüldü. İştahsızlık saptanan hastalar arasında en sık akut bakteriyel ishal görüldüğü saptansa da, etiyolojik nedenlerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kusma yakınması, çalışmadaki AGE'li olguların üçte birinde mevcuttu. Ku ve ark. (116) tarafından yapılan çalışmada norovirüs kaynaklı ishaller bakteriyel nedenli ishallere kıyasla, ısrar eden kusma ataklarının daha fazla, ishal süresi ve ateş birlikteliğinin daha kısa olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmamızda kusma yakınması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bakteriyel kaynaklı hastalarda daha sık tespit edildi. Başvuru sırasında hastaların %59,4'ünde ateş yakınması olduğu öğrenildi. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da, ateş en sık bakteriyel ishallerde görüldü ve literatürle uyumlu bulundu(25). Başvuru yakınmalarından karın ağrısı, etken ve yaş grupları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum, özellikle küçük yaştaki hastalar semptom tarifini yapamadığı için, semptom frekansındaki düşüklükle ilişkilendirildi. İshal nedenleri arasında virüs-bakteri ayırımında kullanılabilecek özgün bir klinik özellik yoktur ancak literatürde yapılmış çalışmalar ve akut ishal yönetimine ilişkin klinik rehberlerde; daha sık ve uzun süren

kusma atakları ve eşlik eden respiratuvar semptomların viral; düşük volüm ve çok sayıda ishal atağı, yüksek ateş(>40C), gaitada kan varlığı, karın ağrısı ve santral sinir sistemi bulgularının varlığı bakteriyel etiyoloji lehine değerlendirilmiştir (3, 25). Çalışmamızda viral ÜSYE semptomları olan hastaların %18,7'sinde viral AGE mevcutken, bu hastaların yarısında etken saptanamadığı görüldü. Bu sonuçla etkeni saptanamayan AGE olgularında etkenin rotavirüs, adenovirüs ve norovirüs dışında başka bir viral patojen olabileceği ya da mevcut etkenin gaitada gösterilememiş olabileceği düşünüldü. Kaiser ve ark. (26) tarafından yapılan bir çalışmada, rotavirüs pozitif AGE'si olan olgularda, negatif olanlara kıyasla daha sık ateş, dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu bulunduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, rotavirüs pozitif AGE'li bireylerde diğer viral etkenlere oranla daha yüksek ateş (>38°C), daha sık (>7/gün) ve uzun süren ishal epizodları ve sonuç olarak daha ağır bir klinik tablonun görüldüğü, norovirüs kaynaklı AGE'lerdeyse daha sık kusma atakları olduğu saptanmıştır (25). Çalışmamıza dahil edilen olgular kesitsel olarak başvuru sırasında değerlendirildikleri içi hastaların takibindeki ishal ve eşlik eden semptom süreleri bilinmemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların tamamı başvuruda dehidratasyon bulguları açısından değerlendirildi. Hastaların dehidratasyon düzeyi ve ishal şiddeti tüm dünyada yaygın olarak kullanılan CDS ve MVS skalalarıyla değerlendirildi. Tüm hastaların CDS skoru 5'in altında hesaplandı. Bu skorlamaya göre hastaların hiçbirinde orta veya ağır dehidratasyon görülmedi. Çalışmada ishal etkenlerine göre bakıldığında, viral AGE'lerin %24,1'inin CDS'ye göre hafif düzeyde dehidrate olduğu görüldü. Viral AGE'li hastalar, bakteriyel ve paraziter AGE'lilerden daha sık dehidrate olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. MVS skoru ortalama 8,8±3,1 olan hastalarımızın %29'unda şiddetli ishal tablosu mevcuttu. Etiyolojik açıdan ayrı ayrı

değerlendirildiğinde her üç grupta da hafif/orta ishal ön plandaydı. Her etkende görülebilmesine rağmen özellikle rotavirüs ishalleri daha ağır seyredebilmektedir (117). Ancak bu çalışmada şiddetli ishal kliniği olan hastalar arasında en büyük kısmı paraziter etkenler oluşturmaktaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, parazit kaynaklı ishallerin daha şiddetli olması gelişmekte olan ülkeler genelinde literatürle uyumlu bulundu. Şiddetli ishal etiyolojisinde, Avrupa'da viral patojenler ön planda rol alırken, gelişmekte olan ülkelerde paraziter patojenlerin daha ön planda olduğu görülmüştür (118). Çalışmamızda MVS'ye göre şiddetli ishal en sık 6-24 aylık yaş grubunda görüldü. Bu durumun, bu yaş grubunun genel olarak daha yüksek ishal insidansına sahip olması, rotavirüsün en sık görüldüğü yaş grubu olması ve ek gıdaya geçiş ve benzeri beslenme düzensizlikleri ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, akut faz reaktanları düzeyleri bakteri ve parazit kaynaklı ishallerde daha yüksek bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik görülmedi. Literatürde AFR artışı, GGK ve ateş daha çok bakteriyel gastroenteritler lehine değerlendirilirken, sadece bu parametreleri kullanmak ayırt ettirici olmadığı için etiyolojiye yönelik ayırıcı tanıda tek başlarına anlamlı kabul edilmezler. Mete ve ark.(119) tarafından yapılan çalışmada rotavirüse bağlı AGE'si olan çocuklarda rotavirüs negatif olan ishalli ve sağlıklı çocuklara göre lökositoz bulunmasının anlamlı olduğu görülmüştür. Tayvan'da yapılan bir çalışmada bakteriyel ve viral kaynaklı ishallerde lökositoz açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ancak bakteriyel kaynaklı ishallerde viral ishallere kıyasla daha yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiştir(120). Paris'te yapılan bir çalışmada da, CRP düzeyleri açısından etiyolojik nedenler arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmuş olsa da, CRP yüksekliğinin tüm vakaları ayırt etmede yetersiz kaldığı görülmüştür (121). Çalışmamızda GGK pozitifliği, literatüre uyumlu şekilde,en sık bakteriyel ishallerde görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı

değildi(25). Bu çalışmada, hiponatremi en sık bakteriyel etkenlerden kaynaklanan ishallerde, hipokalemi ise en sık paraziter etkenlerden kaynaklanan ishallerde görüldü. Burada elektrolit imbalansının etiyolojik nedenlerden çok, hastanın ishalve kusmayla kaybettiği sıvı ve mineral düzeylerinin yeterince replase edilememiş olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Gastrointestinal sistemden kayıplara bağlı olarak, sıvı-elektrolit dengesizliği yanı sıra şiddetli olgularda hastalarda metabolik asidoz ve artmış baz açığı görülebilir. Az sayıda metabolik asidoz saptanan hastaların çoğunluğunda etken parazitlerdi ancak çalışmamızda bakteri virüs ve parazit kaynaklı her üç grubunda kan gazlarında ortalama pH değerleri normal sınırlardaydı. Bu durum, başvuran hastaların dehidratasyon düzeyleriyle ilişkilendirildi.

Çalışmamızda hastaların boy, vücut ağırlığı ve VKİ Z-skorları hesaplandı. malnütrisyonu olanların olmayanlara kıyasla başvuru sırasında daha sık dehidratasyonlarının olduğu görüldü. Şiddetli ishal olgularında çoğunluğun malnütre çocuklardan oluştuğu görüldü. Çalışmamızda yaklaşık 10 hastadan birinde bir çeşit kronik hastalık mevcuttu. Oldukça heterojen bir grup olsa da, literatürde altta yatan immün yetmezliğinin veya kronik hastalığı olmanın, ishal şiddetini ve süresini artıran risk faktörlerinden olduğu gösterilmiştir (26, 122, 123). Çalışmada hastaların yaklaşık üçte biri kreşe/okula gitmekteydi. Sağlıklı çocuklar arasında bile kreşe ya da okula gidenlerin gitmeyenlere kıyasla daha fazla ÜSYE atağı geçirdiği bilinmektedir(124). Gerek sanitasyondaki olası eksiklikler, gerekse de oral-fekal bulaşın kolaylaşması nedeniyle bu çocuklarda evde oturan çocuklara göre daha sık ishal geçirmesi de öngörülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen 234 hastanın yaşları ortalama 46.0±43,6 ay olarak tespit edildi. Hastaların %43,9'u ilk iki yaşta başvurmuştu ancak olguların yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).
2. Hastaların cinsiyet dağılımı homojen olarak bulundu. Etiyolojiye veya yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmadı.
3. Olguların %64,5'inde etken saptanamazken, % 33,5'inde en az bir etken saptandı. Etkeni saptanabilen ishallerin %65'i viral, %19,2'si bakteriyel, %10,8'i paraziter etkenlerden kaynaklanırken %4,8'inde ise çoklu etken tespit edildi. Viral etiyoloji ön planda yer alırken istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.
4. Çalışmada etkeni belirlenebilen ishaller arasında en sık rotavirüs(%50,6) tespit edildi ve rotavirüsün tüm yaş gruplarına homojen olarak dağıldığı görüldü. Adenovirüsler 6. aydan sonra norovirüsler ise 2 yaşından sonra her yaşta görülmekteydi.Bakteriyel nedenlerden *c.difficile* 6. aydan sonra, sıklıkla 6-24 ay arasında görülürken istatistiksel anlamlı fark yoktu. Diğer bakteriyel nedenlerden *E.coli, salmonella, shigella ve campylobacter* tüm yaşlarda tespit edilirken, ilk 6 ayda bakteriyel etkenlerden sadece *E.coli* görüldü. İlk 6 ayda hiç tespit edilemeyen *E.histolytica* sıklıkla 6-24 ay arasında görüldü. Tespit edilen etkenlerin yaş gruplarına dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. Başvuran hastalardan ilk 6 ayında tanı alan sadece 12 hasta vardı. İlk 6 aylık grup için olgu sayısı az olarak değerlendirilirken, 6-24 ay arasında daha yoğun hasta olması, ek gıdaya bu dönemde geçilmesine bağlı bulaş riskiyle ilişkilendirildi.
6. Rotavirüs aşılama programları, ishalden korunmada DSÖ, ESPGHAN ve CDC öneri komitesinin kesin önerileri arasındadır. Çalışmamızda sadece 3 hastanın

başvuru öncesi rotavirüs aşısı yaptırdığı görüldü. Bu düşük oranın, aşılama konusundaki bilgi eksikliği, aşının rutin aşılama takviminde yer almaması nedeniyle oluşturduğu yüksek maliyet veya rotavirüs aşılaması yapılmış olan hastaların bu çalışma süresi boyunca hastaneye başvurmamış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ülkemiz için rotavirüs aşılama oranlarını ve bunu etkileyebilecek sosyodemografik ve kültürel parametreleri değerlendiren bilimsel çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmada rotavirüs aşısı olan bu hastalardan ikisinin rotavirüse bağlı ishal geçirdiği ancak belirgin dehidratasyonlarının olmadığı görülmüştür.

7. İshalden korunma da bir diğer önemli parametre de anne sütü teşvikidir. Çalışmada hastaların anne sütü alma süresi ortalama 13,8 ay ve hastalar ortalama 5,48. ayda ek gıdayla beslenmeye başlanmıştır. Çalışmamızda ki bu sürelerin, literatüre ve DSÖ'nün önerdiği anne sütü alım sürelerine uygun olduğu, bunun da bölgemizde ishal insidansını, ishal ilişkili mortalite ve morbidite riskini azaltan bir parametre olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.
8. Anne sütü ve aşılama programlarının dışında, hijyen davranışları ve sosyoekonomik gelişmişlik, ishalden korunmada diğer önemli faktörlerdendir. Çalışmamızda 22 hastanın tuvaleti ev dışındaydı ve bu hastalar, toprağa veya ev dışında tuvalete defekasyon yapmaktadı. Ayrıca ailelerin aylık ortalama gelirlerinin, ülkemiz şartlarında açlık sınırı düzeylerinde olduğu görüldü. Bu kötü hijyen ve altyapı şartlarının, düşük ekonomik gelişmişlik düzeyinin ishal için predispozan olabileceği değerlendirildi. Ancak ishal riskini artıran el yıkama ve beslenme alışkanlıkları ve içme suyu özellikleri ile ilgili bilgi edinilmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir.

9. Disbiyozis ishal patogenezinde rol oynayabilen faktörlerdendir. Doğumda steril olan GIS florası, annenin anogenital florasının yutulmasıyla oluşmaya başlar ve şekillenmesinde annenin kullandığı ilaçlar ve probiyotikler, bebeğin doğum şekli ve zamanı, doğum sonrası anne sütü veya mama ile beslenmesi, probiyotik veya antibiyotik kullanımından etkilenir. Çalışmamızda 54(%23) hastada, GİS florasını olumsuz yönde etkileyebilecek faktörlerden olan antibiyotik kullanım öyküsü vardı ve amoksisilin klavunat tespit edilebilen antibiyotikler arasında ilk sıradaydı(%7,3).
10. Probiyotik kullanımının bağırsak florasını geliştirdiği, yapılmış çalışmalarda akut ishal tedavisinde ORS'nin yanında probiyotik kullanımının yalnızca ORS ile tedaviye kıyasla ishalin süresini kısalttığı, günlük gaita çıkışını azalttığı ve gaita kıvamını artırdığı gösterilmiş ve güncel tedavi rehberlerinde kullanımı önerilmiştir. Çalışmamızda hastaların %11,1'i başvuru sırasında probiyotik kullanmaktaydı. Probiyotik kullanan hastalar, probiyotik kullanmayanlara kıyasla daha sık dehidrate başvurdu ve daha şiddetli ishal geçirmekte olduğu görüldü. Bu tezat, şiddetli ishal geçirmekte olan hastalara başvuru öncesi aile tarafından probiyotik başlanmış olmasıyla ilişkilendirildi.
11. Akut ishal prevalansı mevsimsel dağılım göstermektedir. Çalışmamız mayıs-ekim ayları arasında 6 aylık süreçte gerçekleştirilmiş olduğu için, patojenlerin mevsimsel dağılımı yapılamamış ve bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.
12. İshal etiyolojisine yönelik virüs bakteri ayırımını yapacak klinik bir özellik yoktur ancak literatürde yapılmış çalışmalar ve akut ishal yönetimine ilişkin klinik rehberlerde; daha sık ve uzun süren kusma atakları ve eşlik eden respiratuvar semptomlar viral; düşük volum ve çok sayıda ishal atağı, yüksek

ateş(>40C), gaitada kan varlığı, karın ağrısı ve etkilenmiş santral sinir sistemi bulguları bakteriyel etiyoloji lehine değerlendirilmiştir. Çalışmamızda akut ishal tanısı alan her hastada ishal semptomu vardı(%100). İshali takiben en sık görülen semptom iştahsızlık (%86,1) oldu ve en sık bakteriyel AGE'lerde gözlendi. Daha çok viral ishallerin bir göstergesi olan kusma ise hastaların %66,5'inde görüldü ve çalışmamızda daha sıklıkla bakteriyel nedenlerde tespit edildi. Bu durum bakteriyel etkenlere bağlı olgu sayısının az olmasıyla ilişkilendirildi. Ateş ise hastaların %59,4'ünde vardı ve istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın bakteriyel nedenlerde daha sık tespit edildi. Hastaların %60,9'unda karın ağrısı şikayeti vardı. Özgün bir semptom olmayan karın ağrısı, özellikle küçük yaş grubu için kooperasyon eksiklikleri nedeniyle anlamlı kabul edilmedi. Hastaların %46,5'ine eşlik eden Viral ÜSYE semptomları, en fazla virüs kaynaklı ishallerde görüldü (%18,7) ve literatürle uyumlu bulundu.

13. Çalışmamıza başvuran hastalar, dehidratasyon düzeyi ve ishalin şiddeti açısından değerlendirildi. Başvuru anında hastaların hiçbirinde orta veya ağır dehidratasyon görülmezken hafif dehidratasyon sıklığı açısından viral ishaller daha ön plandaydı. Olguların %29'u şiddetli ishal tablosuyla başvurdu. Paraziter ishallerin daha sık şiddetli ishal geçirdiği görüldü. Dehidratasyon düzeyi veya ishal şiddeti açısından etiyolojik nedenlere dağılımında istatistiksel anlamlı bir fark oluşmazken, 6-24 aylık yaş grubunda olguların şiddetli ishal sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Bu durumun, bu yaş grubunun genel olarak daha yüksek ishal insidansına sahip olması, rotavirüsün en sık görüldüğü yaş grubu olması ve ek gıdaya geçiş ve benzeri beslenme düzensizlikleri ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

14. Çalışmamızda, akut faz reaktanları düzeyleri bakteri ve parazit kaynaklı ishallerde daha yüksek bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik görülmedi. GGK pozitifliği bakteriyel ishallerde daha sık görüldü. Sıvı-elketrolit düzensizliği açısından hiponatremi, bakteriyel ishallerde; hipokalemi ise paraziter ishallerde istatistiksel olarak anlamlıydı. Burada elektrolit imbalansının etiyolojik nedenlerden çok, hastanın ishal ve kusmayla kaybettiği sıvı ve mineral düzeylerinin yeterince replase edilememiş olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Kan gazlarına bakıldığında az sayıda metabolik asidoz saptanan hastaların çoğunluğunda etken parazitlerdi ancak çalışmamızda bakteri virüs ve parazit kaynaklı her üç grubun da kan gazlarında ortalama pH değerleri normal sınırlardaydı. Bu durum, başvuran hastaların hiç birinde orta veya ağır düzeyde dehidratasyon olmamasıyla ilişkilendirildi.
15. Çalışmamızda hastaların boy, vücut ağırlığı ve VKİ Z-skorları hesaplandı. Malnütrisyonu olanların olmayanlara kıyasla başvuru sırasında daha sık dehidratasyonlarının olduğu görüldü. Çalışmamızda yaklaşık 10 hastadan birinde bir çeşit kronik hastalık mevcuttu. Kronik hastalığı olanların olmayanlara kıyasla daha sık şiddetli ishal geçirdiği görüldü. Altta yatan malnutrisyon veya kronik hastalık birikteliğinin olması, hastaların kliniğini etileyerek, dehidratasyon düzeyi ve ishal şiddeti üzerine olumsuz yönde etki edebilen parametreler olabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Guandalini S. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. United Kingdom: Taylor & Francis Group; 2005. p. 127-675.
2. Kliegman RM, Stanton BF, III JWSG, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Canada: elsevier; 2016.
3. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2014 Jul;59(1):132-52.
4. WHO-Diarrhoeal disease [database on the Internet]2016.
5. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. Lancet. 2004 Feb 21;363(9409):641-53.
6. sağlık istatistikleri yıllığı [database on the Internet]2014 [cited 10.10.2016].
7. Kumar A, Browne C, Scotland S, Krishnamurthy K, Nielsen AL. Selected enteropathogens and clinical course in children hospitalized with severe acute gastroenteritis in Barbados. International journal of health sciences. 2014 Oct;8(4):409-17.
8. Moreno AC, Filho AF, Gomes Tdo A, Ramos ST, Montemor LP, Tavares VC, et al. Etiology of childhood diarrhea in the northeast of Brazil: significant emergent diarrheal pathogens. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2010 Jan;66(1):50-7.
9. Becker-Dreps S, Bucardo F, Vilchez S, Zambrana LE, Liu L, Weber DJ, et al. Etiology of childhood diarrhea after rotavirus vaccine introduction: a prospective, population-based study in Nicaragua. The Pediatric infectious disease journal. 2014 Nov;33(11):1156-63.
10. Bonkoungou IJ, Haukka K, Osterblad M, Hakanen AJ, Traore AS, Barro N, et al. Bacterial and viral etiology of childhood diarrhea in Ouagadougou, Burkina Faso. BMC pediatrics. 2013 Mar 19;13:36.
11. Durmaz R, Kalaycioglu AT, Acar S, Bakkaloglu Z, Karagoz A, Korukluoglu G, et al. Prevalence of rotavirus genotypes in children younger than 5 years of age

before the introduction of a universal rotavirus vaccination program: report of rotavirus surveillance in Turkey. PloS one. 2014;9(12):e113674.

12. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. BMC infectious diseases. 2012 Mar 19;12:62.
13. Lorrot M, Bon F, El Hajje MJ, Aho S, Wolfer M, Giraudon H, et al. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2011 Mar;30(3):361-8.
14. Lecarpentier T, Benezit A, Marostica A, Brasme JF, Vallet C, Chalumeau M, et al. [Epidemics of gastroenteritis caused by norovirus in Parisian children]. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2010 Nov;17(11):1522-6.
15. Tam CC, O'Brien SJ, Tompkins DS, Bolton FJ, Berry L, Dodds J, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infectious intestinal disease. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012 May;54(9):1275-86.
16. Lo Vecchio A, Zacur GM. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Current opinion in gastroenterology. 2012 Jan;28(1):1-9.
17. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clinical microbiology reviews. 2010 Jul;23(3):529-49.
18. Davies AP, Campbell B, Evans MR, Bone A, Roche A, Chalmers RM. Asymptomatic carriage of protozoan parasites in children in day care centers in the United kingdom. The Pediatric infectious disease journal. 2009 Sep;28(9):838-40.
19. Vandenberg O, Robberecht F, Dauby N, Moens C, Talabani H, Dupont E, et al. Management of a Cryptosporidium hominis outbreak in a day-care center. The Pediatric infectious disease journal. 2012 Jan;31(1):10-5.

20. Sökücü S, Saner G, Süoğlu Ö, Elkabes B. Sindirim sistemi hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. PEDİATRİ. 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2011. p. 758-87.
21. Northrup RS, Flanigan TP. Gastroenteritis. Pediatrics in review. 1994 Dec;15(12):461-72.
22. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. Bmj. 2007 Jan 06;334(7583):35-40.
23. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2008 Jan;46(1):99-110.
24. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. Lancet. 2013 Jul 20;382(9888):209-22.
25. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2011 Jun;15(6):e401-7.
26. Kaiser P, Borte M, Zimmer KP, Huppertz HI. Complications in hospitalized children with acute gastroenteritis caused by rotavirus: a retrospective analysis. European journal of pediatrics. 2012 Feb;171(2):337-45.
27. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerging infectious diseases. 2006 Feb;12(2):304-6.
28. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. Lancet. 1973 Dec 08;2(7841):1281-3.
29. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. Lancet. 2006 Jul 22;368(9532):323-32.
30. Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2003 Apr;9(4):247-62.
31. Rivera-Matos IR, Cleary TG. Foodborne and waterborne illness in children. Advances in pediatric infectious diseases. 1996;11:101-34.

32. Yalçın I, Uzel N, Salman N, Somer A, Önes Ü. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. PEDİATRİ. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 508-14.

59-61.

33. Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. The Pediatric infectious disease journal. 2002 Mar;21(3):221-7.

34. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintioni J, Gurevech R, Romero G, et al. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta paediatrica. 2007 Apr;96(4):538-41.

35. Galil A, Antverg R, Katzir G, Zentner B, Margalith M, Friedman MG, et al. Involvement of infants, children, and adults in a rotavirus gastroenteritis outbreak in a kibbutz in southern Israel. Journal of medical virology. 1986 Apr;18(4):317-26.

36. Tallett S, MacKenzie C, Middleton P, Kerzner B, Hamilton R. Clinical, laboratory, and epidemiologic features of a viral gastroenteritis in infants and children. Pediatrics. 1977 Aug;60(2):217-22.

37. Rodriguez W, Kim H, Arrobio J. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children.; 91: 188-193JPediatr. 1977:188-93.

38. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. Lancet. 1998 Jun 20;351(9119):1844-8.

39. Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease C, Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2009 Feb 06;58(RR-2):1-25.

40. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pircon JY, Soriano-Gabarro M, Heylen E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. Bmj. 2012 Aug 08;345:e4752.

41. Kirkwood C, Barnes G. Rotavirus genotypes circulating in Australian children post vaccine introduction.International Symposium of Double-Stranded RNA Viruses X2009.
42. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, Marques AM, Lerche A, Dehnert M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. The Pediatric infectious disease journal. 2013 Feb;32(2):e82-9.
43. Gülen A, Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda akut infeksiyöz gastroenteritlere genel yaklaşım. ANKEM. 2013;27(3):147-57.
44. Boga JA, Melon S, Nicieza I, De Diego I, Villar M, Parra F, et al. Etiology of sporadic cases of pediatric acute gastroenteritis in asturias, Spain, and genotyping and characterization of norovirus strains involved. Journal of clinical microbiology. 2004 Jun;42(6):2668-74.
45. Baskin E, Gokalp AS, Turkay S, Icagasioglu D, Toksoy HB. Adenovirus gastroenteritis. Indian pediatrics. 1995 Oct;32(10):1128-9.
46. Boyce TG. Viral Gastroenteritis. In: Beers MH, Berkow R, editors. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17 ed: Merck and Co; 1999. p. 289-90.
47. Mahendraker AG, Dutta PK, Urmil AC, Moorthy TS. A study of medico social profile of under five children suffering from diarrhoeal diseases. Indian journal of maternal and child health : official publication of Indian Maternal and Child Health Association. 1991;2(4):127-30.
48. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. Journal of virology. 1972 Nov;10(5):1075-81.
49. Duizer E, Pielaat A, Vennema H, Kroneman A, Koopmans M. Probabilities in norovirus outbreak diagnosis. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2007 Sep;40(1):38-42.
50. Estes MK, Ball JM, Guerrero RA, Opekun AR, Gilger MA, Pacheco SS, et al. Norwalk virus vaccines: challenges and progress. The Journal of infectious diseases. 2000 May;181 Suppl 2:S367-73.
51. Stock I. [Norovirus infections]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten. 2007 Oct;30(10):362-70; quiz 71-2.

52. Eroğlu C. Akut İshalli Hastaya Yaklaşım.İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; İstanbul2008. p. 171-8.
53. Yurdakok K, Asaker EA, Berkman E. Salmonella gastroenteritis in children. The Turkish journal of pediatrics. 1998 Jan-Mar;40(1):69-78.
54. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE, DuPont HL, Dawkins AT, Snyder MJ. Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control. 2. The New England journal of medicine. 1970 Oct 01;283(14):739-46.
55. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut Gastroenterit ve Tedavisi.Klinik Pediatri2004. p. 12-8.
56. Rowe PC, Orrbine E, Lior H, Wells GA, Yetisir E, Clulow M, et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after sporadic Escherichia coli O157:H7 infection: results of a Canadian collaborative study. Investigators of the Canadian Pediatric Kidney Disease Research Center. The Journal of pediatrics. 1998 May;132(5):777-82.
57. Jimenez SG, Heine RG, Ward PB, Robins-Browne RM. Campylobacter upsaliensis gastroenteritis in childhood. The Pediatric infectious disease journal. 1999 Nov;18(11):988-92.
58. Allos BM. Campylobacter jejuni Infections: update on emerging issues and trends. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001 Apr 15;32(8):1201-6.
59. Öngen B. Türkiye'de İshal Etkenleri. ANKEM. 2006;20(Ek 2):121-44.
60. Çıragil P. Campylobacter ve Arcobacter. In: Fitzgerald C, Nachamkin I, editors. Manual of Clinical Microbiology. 9 ed. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009. p. 933-46.
61. Reed RP, Friedland IR, Wegerhoff FO, Khoosal M. Campylobacter bacteremia in children. The Pediatric infectious disease journal. 1996 Apr;15(4):345-8.
62. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barre syndrome. The New England journal of medicine. 1995 Nov 23;333(21):1374-9.
63. Hasçelik G. Campylobacter Türleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 2215-23.

64. Galanis E. Campylobacter and bacterial gastroenteritis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2007 Sep 11;177(6):570-1.
65. Youssef M, Shurman A, Bougnoux M, Rawashdeh M, Bretagne S, Strockbine N. Bacterial, viral and parasitic enteric pathogens associated with acute diarrhea in hospitalized children from northern Jordan. FEMS immunology and medical microbiology. 2000 Jul;28(3):257-63.
66. Kılıç A. Clostridium difficile Enfeksiyonu: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Patogenez, Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi. 2013:556-66.
67. Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, Jiang ZD, Kaplan MA, Dupont HL. Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. The Pediatric infectious disease journal. 1999 Feb;18(2):94-7.
68. Huston CD, Purdry JE, Petri WA. Entamoeba histolytica (Amebiasis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Pediatric İnfectious Diseases. 2 ed2003. p. 1270-4.
69. Özbilgin A. Bağırsak Protozoonları. ANKEM. 2006;20(ek 2):166-9.
70. Yılmaz M. Amipler ve Yaptığı Hastalıklar. In: Ustaçelebi Ş, editor. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. p. 1209-20.
71. Mitchell BC, Wayne LD. Infectious Diarrhea. In: Wyllie., Hyams., editors. Pediatric Gastrointestinal Disease. 2 ed: WB Saunders co; 1999. p. 348-65.
72. Eaton-Evans J, Dugdale AE. Effects of feeding and social factors on diarrhoea and vomiting in infants. Archives of disease in childhood. 1987 May;62(5):445-8.
73. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Noiman A, Victora C, Black RE. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. BMC public health. 2011 Apr 13;11 Suppl 3:S15.
74. Sikorski J, Renfrew MJ, Pindoria S, Wade A. Support for breastfeeding mothers: a systematic review. Paediatric and perinatal epidemiology. 2003 Oct;17(4):407-17.
75. Khan J, Vesel L, Bahl R, Martines JC. Timing of breastfeeding initiation and exclusivity of breastfeeding during the first month of life: effects on neonatal mortality and morbidity--a systematic review and meta-analysis. Maternal and child health journal. 2015 Mar;19(3):468-79.

76. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. Bmj. 2007 Aug 18;335(7615):340.
77. ORS içeriği [database on the Internet]2016 [cited 10.01.2017].
78. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2001 Oct;33 Suppl 2:S17-25.
79. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. Digestive diseases and sciences. 2002 Nov;47(11):2625-34.
80. Biçer S, Şahin GT, Yavuzcan D, Gemici H, Engerek N, Ulucaklı Ö. Çocuk Acil Servisinde Saptanan Rotavirüs Gastroenteriti olgularının sıklığı. Çocuk Enfeksiyon Dergisi(3). 2008;96-99.
81. Kurtoğlu MG, İnci A, Özdemir M, Baykan M. Çocukluk Yaş Grubunda Adenovirus Gastroenteritlerinin mevsimlere ve yaşlara göre dağılımı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti dergisi, 40(3). 2010:157-62.
82. Çoban B, Topal B. Evaluation of rotavirus gastroenteritis in children: five years' surveillance in Alanya, Antalya. The Turkish Journal of Pediatrics, 56. 2014:280-4.
83. Diouf K, Tabatabai P, Rudolph J, Marx M. Diarrhoea prevalence in children under five years of age in rural Burundi: an assessment of social and behavioural factors at the household level. Glob Health Action. 2014 Dec;7(1):24895.
84. İnci A, Urhan B. The frequency of Rotavirus in children with acute gastroenteritis. J Clin Anal Med. 2015:6:449-51.
85. Yazıcı V, Manzur Y, Akbulut A. Akut gastroenteritte rotavirüs ve enterik adenovirüs infeksiyonları. Klimik Dergisi. 2013:26:13-6.
86. Balkan ÇE, D. Ç, Ö. Ç, Ü. A. Investigation of Rotavirus and Adenovirus Frequency Among 0-5 Years Old Children with Acute Gastroenteritis in Erzurum. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2012:51-4.
87. Ece G, Samlioglu P, Ulker T, Kose S, Ersan G. Rotavirus and adenovirus prevalence at Tepecik education and research hospital (Turkey). Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive. 2012 Jun;20(2):100-4.

88. Şimşek Y, Bostancı İ, Bozdayı G, Öner N, Kamruddin A, Rota S. 0-5 Yaş Çocuklarda Akut Gastroenteritte Rotavirüs Sıklığı ve Serotip Özellikleri. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. 2007;16:165-70.
89. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs sıklığı. Klin Den Ar Derg. 2010:41-5.
90. Türk Dağı H, Fındık D. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin araştırılması. J Clin Exp Invest. 2014:256-60.
91. Forrest R, Jones L, Willocks L, Hardie A, Templeton K. Impact of the introduction of rotavirus vaccination on paediatric hospital admissions, Lothian, Scotland: a retrospective observational study. Archives of disease in childhood. 2017 Apr;102(4):323-7.
92. Fewtrell L, Colford JM, Jr. Water, sanitation and hygiene in developing countries: interventions and diarrhoea--a review. Water science and technology : a journal of the International Association on Water Pollution Research. 2005;52(8):133-42.
93. Clasen T, Schmidt WP, Rabie T, Roberts I, Cairncross S. Interventions to improve water quality for preventing diarrhoea: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2007 Apr 14;334(7597):782.
94. Ejemot-Nwadiaro RI, Ehiri JE, Arikpo D, Meremikwu MM, Critchley JA. Hand washing promotion for preventing diarrhoea. The Cochrane database of systematic reviews. 2015 Sep 03(9):CD004265.
95. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. The New England journal of medicine. 2010 Jan 28;362(4):299-305.
96. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. The New England journal of medicine. 2006 Jan 05;354(1):11-22.
97. Rotavirus vaccines:an update. Releve epidemiologique hebdomadaire. 2009 Dec 18;84(50):533-40.
98. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. The New England journal of medicine. 2006 Jan 05;354(1):23-33.

99. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007 Nov 24;370(9601):1757-63.
100. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. Vaccine. 2009 Dec 11;28(2):345-51.
101. Koksal T, Akelma AZ, Koksal AO, Kutukoglu I, Ozdemir O, Yuksel CN, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Turkey. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi. 2016 Mar 31.
102. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2008 May;46 Suppl 2:S38-48.
103. Eşdeğer hanehalkı kullanılabilir fert gelirine ve hanehalkı tipine göre yoksul sayıları ve yoksulluk oranı, 2006-2016 [database on the Internet]2016.
104. Haziran 2016 Açlık ve Yoksulluk Sınırı [database on the Internet]2016.
105. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. Cell Host Microbe. 2015 May 13;17(5):553-64.
106. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. BJOG. 2016 May;123(6):983-93.
107. Whelan K, Judd PA, Tuohy KM, Gibson GR, Preedy VR, Taylor MA. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea. Am J Clin Nutr. 2009 Jan;89(1):240-7.
108. Penders J, Thijs J, Vink C. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006. 2006:118: 511-1.
109. Vanderhoof JA, Young RJ. Probiotics in pediatrics. Pediatrics. 2002 May;109(5):956-8.
110. Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric

population. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2003 Jul;37(1):22-6.

111. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. The New England journal of medicine. 2002 Jan 31;346(5):334-9.
112. Chamberland RR, Burnham CA, Storch GA, Jackups R, Doern CD. Prevalence and Seasonal Distribution of Norovirus Detection in Stools Submitted From Pediatric Patients for Enteric Pathogen Testing. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015 Sep;4(3):264-6.
113. Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. The Pediatric infectious disease journal. 2011 Jan;30(1):63-4.
114. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Shirley SH, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. The Journal of infectious diseases. 2013 Sep 01;208(5):790-800.
115. Osborne CM, Montano AC, Robinson CC, Schultz-Cherry S, Dominguez SR. Viral gastroenteritis in children in Colorado 2006-2009. Journal of medical virology. 2015 Jun;87(6):931-9.
116. Ku MS, Sheu JN, Lin CP, Chao YH, Chen SM. Clinical characteristics and outcome in norovirus gastroenteritis. Indian J Pediatr. 2014 Dec;81(12):1321-6.
117. Gimenez-Sanchez F, Delgado-Rubio A, Martinon-Torres F, Bernaola-Iturbe E. Multicenter prospective study analysing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. Acta paediatrica. 2010 May;99(5):738-42.
118. Friesema IH, de Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, Norbruis OF, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012 Apr;31(4):405-15.
119. Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, Bozkaya D, Kanburoglu MK. Decreased mean platelet volume in children with acute rotavirus gastroenteritis. Platelets. 2014;25(1):51-4.
120. Yeung CY, Lee HC, Lin SP, Fang SB, Jiang CB, Huang FY, et al. Serum cytokines in differentiating between viral and bacterial enterocolitis. Ann Trop Paediatr. 2004 Dec;24(4):337-43.

121. Mangiarotti P, Moulin F, Palmer P, Ravilly S, Raymond J, Gendrel D. Interferon-alpha in viral and bacterial gastroenteritis: a comparison with C-reactive protein and interleukin-6. Acta paediatrica. 1999 Jun;88(6):592-4.
122. Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. The New England journal of medicine. 2012 Nov 29;367(22):2126-32.
123. Henke-Gendo C, Harste G, Juergens-Saathoff B, Mattner F, Deppe H, Heim A. New real-time PCR detects prolonged norovirus excretion in highly immunosuppressed patients and children. Journal of clinical microbiology. 2009 Sep;47(9):2855-62.
124. Kara SS, Özsürekci Y, Ceyhan M. Evaluation of Children with Recurrent Fever. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2013.

EKLER

EK-1. HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI: AKUT İSHALİ OLAN ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK, SOSYODEMOGRAFİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Gönüllünün Baş Harfleri <<>>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

İshal genel olarak 24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda, artmış hacim ve sulu kıvamda dışkılamadır. Tipik olarak 7 günden kısa sürer ve 14 günü geçmez. Ancak, özellikle yaşamın ilk aylarında dışkılama sayısından ziyade dışkı kıvamının daha önceki dışkı kıvamına göre değişmesi ishalin daha iyi bir göstergesidir. İshali tanımlarken yaş gruplarını, diyet ve kültürel özellikleri göz önünde bulundurmak gerekir. Çünkü 3 ayın altındaki çocuklarda fizyolojik dışkılama sıklığı daha fazladır ve besleme özelliklerine göre değişiklik gösterir. İshalin gelişmesinde rol oynayan temel etkenlerin virusler, bakteriler ve *parazitlerdir*. İshalin prevelansı ve bakteri mi,virus mü kaynaklı olduğu bölgenin coğrafi yapısı ve ekonomik durumuyla ilişkilidir. Yapılan hastane ve toplum bazlı çalışmalarda ishalli çocukların %45-75'inin dışkılarından ishale neden olan mikroplar saptanmıştır. Rotavirus bunların en başında gelir. Norovirus genel olarak ishalin ikinci en sık sebebi olarak bilinmekle birlikte rotavirus aşılama programlarıyla hızla ilk sıra adayı olmuştur. Yapılmış çalışmalarda bakteriyel sebeplerin oranında düşüş, viral sebeplerin oranında artışlar gözlemlenmiştir.

İshalde görülebilen belirti ve bulgular; ateş, bulantı-kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, dışkı kaçırmadır. Fizik muayenede ateş ve vücudun susuzluk durumu değerlendirilir. İshalli hastaların laboratuvar tanısında dışkının incelenmesi, etken konusunda yönlendirici olabilir.

İshal tedavisinde kaybettiği sıvıların ağızdan verilmesi yanı sıra artık kılavuzlarda yer almaya başlayan bir tedavi seçeneği probiyotiklerdir. Probiyotikler, ağızdan alındığında barsağa geçerek fayda sağlayan mikroorganizmalardır. Yapılan

çalışmalarda ishal tedavisinde kaybettiği sıvıların ağızdan verilmesinin yanında probiyotik kullanımının daha faydalı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 1 ay – 15 yaş arası, ishal şikayetiyle başvuran çocuk hastaların klinik ve demografik özellikleri ve AGE sırasında etkilenmesi olası kan parametreleri ve etiyolojiye yönelik gaita incelemeleri araştırılması planlanmıştır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Mayıs 2016 ile Ekim 2016 tarihleri arasında AGE ile başvuran 1 ay ila 15 yaş arasında 234 hasta çalışmaya alınacaktır. Çalışmada hastaların klinik ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, doğum şekli ve zamanı, doğum tartısı, anne sütü alma süreleri, rotavirüs aşısı yapılıp yapılmadığı, ailelerinde kaç çocuk bulunduğu, ailelerin ekonomik durumu, evlerinde kaç oda bulunduğu, evlerinde ayrı tuvalet ve banyo bulunup bulunmadığı) sorgulanacaktır. Hastaların geliş anında semptomları (gaita sayısı ve kıvamı, kusma, iştahsızlık, ateş, karın ağrısı) sorgulanacak ve genel fizik incelemesinin yanı sıra boyu ve tartısı alınarak malnütrisyon açısından ve CDS ve Modifiye Vesikari skorlaması yapılarak dehidratasyon açısından değerlendirilicektir. Hastaların geliş anında, AGE sırasında etkilenmesi olası kan parametreleri (serum elektrolit seviyeleri [sodyum, potasyum, klor, kalsiyum], tam kan sayımı, CRP düzeyi) ve etiyolojiye yönelik gaita tetkikleri (gaita mikroskopisi, rota virüs antijeni, adenovirüs antijeni, norovirüs antijeni, kliniği uyumlu hastalarda *Clostridium difficile* toksin A-B, gaita kültürü ve gaitada parazit incelemesi) bakılacaktır. Hastalar hastaneye yatış ve IV hidrasyon gerekliliği açısından değerlendirilecek, uzamış ateş hikayesi olan hastalardan ise kan kültürü alınacaktır. Her hasta, klinik ve laboratuvar özelliklerine uygun olarak tedavi edilecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Araştırmada uygulanacak kan alma işlemi sırasında kolunuzda ağrı ve rahatsızlık hissi duyulabilir.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Çalışmamızda bölgemizdeki çocukların ishal nedenleri, yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum gibi demografik verilerinin, beslenme özelliklerinin, kronik hastalık veya immun yetmezlik birlikteliğinin, kan ve gaita sonuçlarının ishal ile ilişkini gözlemlemek istedik.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğimin veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim

bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğimin bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir. Ayrıca çalışmaya bağlı makul miktardaki yol gideriniz makbuzları gösterildiği takdirde karşılanacaktır.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ("Çalışma Verileri") toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod ("Kod") numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz

olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyici firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

İbrahim ERTEN 05317915032
Soner Sertan KARA 05352577885
Burcu VOLKAN 0532 5548246

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.
Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

* **Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

EK 2. AGE TAKİP FORMU

Tarih

AGE TAKİP FORMU

Adı-soyadı:	Geliş Tartısı:
	Boyu:
D.Tarihi-yaşı:	Baş çevresi:
	BMI:
	Boyuna göre tartısı:

Semptomlar

Semptom başlangıç tarihi ve saati				
Gayta sayısı	Gayta kıvamı	Şekilli	Muhallebi gibi	Su gibi
Gaytada kan ve mukus				
Kusma sayısı				
Ateş				
İştah azalması-süresi				
Karın ağrısı				
Kronik hastalık öyküsü var mı				
Antibiyotik kullanıyormu? adı?				
Probiyotik kullanıyormu? adı?				
Eşlik eden ÜSYE semptomları?				

Sosyodemografik Veriler

Ailedeki çocuk sayısı	
Yatan hasta kaçıncı çocuk	
Anne sütü almış mı ve süresi	
Ek gıda/mama başlangıç ayı	
Doğum şekli/zamanı/tartısı	
Rota aşısı oldu mu	
Aylık ortalama toplam aile geliri	
Evde kaç oda var	
Evde kaç tuvalet var	
Dışarıda tuvalet var mı / toprağa?	
Kreşe gidiyor mu	

Çocuklar için Kliniksel Dehidratasyon Skalası (CDS)

Özellik	**0**	**1**	**2**
Genel görünüm	Normal	Susuz, huzursuz yada letarjik ama dokununca asabi	Uykulu, gevşek, soğuk yada terli ± komatöz
Gözler	Normal	Hafif çökük	Aşırı derecede çökük
Müköz membranlar (dil)	Nemli	Yapışkan	Kuru
Göz yaşı	Normal	Azalmış	Yok
CDS: Kliniksel dehidratasyon skalası **0 puan dehidratasyon olmadığını, 1-4 puan hafif dehidratasyonu ve 5-8 puan orta/ağır dehidratasyou göstermektedir.**			

Modifiye Vesikari skorlaması (MVS)

Puan	**0**	**1**	**2**	**3**
İshal süresi (saat)	0	1-96	97-120	≥121
24 saatlik periyotta ki maksimum gaita sayısı (hastalık esnasında)	0	1-3	4-5	≥6
Kusma süresi (saat)	0	1-24	25-48	≥49
24 saatlik periyotta ki maksimum kusma epizodu sayısı (hastalık esnasında)	0	1	2-4	≥5
Kaydedilen en yüksek ateş (°C)	<37,0	37,1-38,4	38,5-38,9	≥39
Gelecek sağlık ziyareti	0	-	Birincil bakım	Acil tedavi
Tedavi	yok	İV rehid- ratasyon	Hastaneye yatış	-
MVS: Modifiye Vesikari Skorlaması **İshal şiddeti açısından 1-10 puan hafif/orta, 11 ve üzeri puan ise şiddetli ishal olarak değerlendirilmiştir**				

EK-3. DÜNYA TIP BİRLİĞİ HELSİNKİ BİLDİRGESİ (Çalışmaya Katılanların İmzasıyla)

İnsan Gönüllüleri Üzerindeki Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler
Dünya Tıp Birliği'nin
18. Genel Kurulunda (Helsinki, Finlandiya, Haziran1964) benimsenmiş,
29. Genel Kurulunda (Tokyo, Japonya, Ekim 1975),
35. Genel Kurulunda (Venedik, İtalya, Ekim 1983),
41. Genel Kurulunda (Hong Kong, Eylül 1989),
48. Genel Kurulunda (Somerset West, Güney Afrika Cumhuriyeti, Ekim 1996),
52. Genel Kurulunda (Edinburgh, İskoçya, Ekim 2000)
53. Genel Kurulunda (Washington 2002 - 29. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir)
55. Genel Kurulunda (Tokyo 2004 - 30. maddeye açıklama notu ilave edilmiştir)
59. Genel Kurulunda (Seul, Ekim 2008) geliştirilmiştir.

A. GİRİŞ

1. Dünya Tıp Birliği, insan gönüllülerinin yer aldığı tıbbi araştırmalarda görev alan hekim ve diğer kişilere rehberlik edecek etik ilkeler olarak Helsinki Bildirgesi'ni geliştirmiştir. İnsan gönüllülerini içeren araştırmalara insandan elde edilen kime ait olduğu belli olan materyal ya da veriler de dâhildir.

Bildirgenin bir bütün olarak okunması amaçlanmaktadır ve içerdiği maddeler ilgili bütün diğer maddeler göz önünde bulundurulmadan uygulanmamalıdır.

2. Her ne kadar Bildirge esas olarak hekimlere yönelik olsa da Dünya Tıp Birliği insan gönüllüleri üzerinde yapılan tıbbi araştırmalara katılan diğer kişilerin de bu ilkeleri benimsemesini teşvik etmektedir.

3. Hekimin ödevi, üzerinde tıbbi araştırma yapılanlar da dâhil olmak üzere insan sağlığını korumak ve geliştirmektir. Hekimin bilgi ve vicdanı bu görevin yerine getirilmesine adanmıştır.

4. Dünya Tıp Birliği'nin Cenevre Bildirgesi "Hastamın sağlığı benim ilk önceliğimdir" cümlesiyle hekimi bağlar ve Uluslararası Tıp Etiği Kodu "tıbbi hizmetleri verirken, hekimin yalnızca hastanın menfaatine göre davranması gerektiğini" duyurur.

5. Tıbbi ilerlemeler, nihai olarak insanlar üzerinde yapılan çalışmaları içermesi gereken araştırmaları temel almaktadır. Tıbbi araştırmalarda yeterince temsil edilmeyen popülasyonlara araştırmaya katılım konusunda uygun erişim sağlanmalıdır.

6. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalarda, araştırma gönüllüsü olan bireyin iyilik hali diğer bütün menfaatlerden önce gelmelidir.

7. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmaların birincil amacı hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak ve koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici girişimleri (metotlar, prosedürler ve tedaviler) geliştirmektir. Mevcut en iyi girişimler bile güvenlilik, etkililik, verimlilik, erişilebilirlik ve kalite açısından yapılacak araştırmalarla sürekli olarak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

8. Tıbbi uygulamalarda ve tıbbi araştırmalarda birçok girişim riskler ve sorumluluklar içermektedir.

9. Tıbbi araştırma, insana saygıyı teşvik eden, onun haklarını ve sağlığını koruyan etik standartlara tabidir. Bazı araştırma grupları istismara açıktır ve özel korunmaya ihtiyaçları vardır. Bunlar arasında kendi başlarına olur ya da ret veremeyenler ve baskı ve uygunsuz etkiye açık olanlar sayılabilir.

10. Araştırmacılar, insanlar üzerindeki araştırmalar konusunda kendi ülkelerindeki yürürlükte olan etik, yasal ve düzenleyici norm ve standartların yanı sıra geçerli uluslararası norm ve standartları göz önünde bulundurmalıdır. Hiçbir ulusal etik, yasal ve düzenleyici koşul bu bildirgede insan gönüllülerinin korunmasına yönelik olarak öngörülen herhangi bir koruma hükmünü zayıflatmamalı veya ortadan kaldırmamalıdır.

B. TÜM TIBBİ ARAŞTIRMALARDA TEMEL İLKELER

11. Tıbbi araştırmalarda insan gönüllülerinin yaşamını, sağlığını, onurunu, bütünlüğünü, kendi hakkında karar verme hakkını, mahremiyetini ve gizliliğini korumak hekimin ödevidir.

12. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalar genel olarak kabul edilmiş bilimsel ilkelere uygun olmalı, bilimsel literatür ve ilgili diğer bilgi kaynakları konusunda kapsamlı bilgiyi, yeterli laboratuar ve uygun olduğunda hayvan deneylerini temel almalıdır. Araştırmalarda kullanılan hayvanların iyilik hali dikkate alınmalıdır.

13. Çevreye zarar verebilecek tıbbi araştırmalar yürütülürken yeterli özen gösterilmelidir.

14. İnsan gönüllüleri üzerinde yapılacak her bir araştırma çalışmasının tasarım ve performansı çalışma protokolünde açık bir şekilde tanımlanmalıdır. Protokol, dikkate alınan etik mülahazalara ilişkin bir beyan içermeli ve bu Bildirgede öngörülen ilkelerin nasıl ele alınacağını belirtmelidir. Protokol finansman, destekleyiciler, kurumsal bağlar, diğer potansiyel çıkar çatışmaları, gönüllülere sunulan teşviklere dair bilgileri ve araştırma çalışmasına katılmalarının bir sonucu olarak zarar gören gönüllülerin tedavi edilmesi ve/veya tazmin edilmesine ilişkin hükümleri içermelidir. Protokol araştırma gönüllülerinin çalışmada yararlı olarak tanımlanmış tedavilere araştırmadan sonra erişimleri veya diğer uygun tedavi veya yararlara erişimi konusundaki düzenlemeleri tanımlamalıdır.

15. Araştırma protokolü, çalışma başlamadan önce değerlendirme, yorum, rehberlik ve onay için bir araştırma etik kuruluna sunulmalıdır. Bu kurul araştırmacı, destekleyici veya diğer uygunsuz etkilerden bağımsız olmalıdır. Kurul araştırma deneylerinin yapıldığı ülkenin yasa ve yönetmeliklerinin yanı sıra geçerli uluslararası norm ve standartları dikkate almalı ancak bunlar bu bildirgede insan gönüllülerinin korunmasına yönelik olarak öngörülen herhangi bir koruma hükmünü zayıflatmamalı veya ortadan kaldırmamalıdır. Kurulun sürdürülmekte olan çalışmaları izleme hakkı olmalıdır. Araştırmacılar izleme bilgilerini, özellikle de herhangi bir ciddi advers olayla ilgili bilgileri kurula vermelidir. Kurul tarafından değerlendirilmedikçe ve onay verilmedikçe protokolde bir değişiklik yapılamaz.

16. İnsan gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalar yalnızca, uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip bireyler tarafından yürütülmelidir. Hastalar veya sağlıklı gönüllüler üzerindeki araştırmalar, yetkin ve uygun niteliklere sahip bir hekim veya diğer bir sağlık mesleği uzmanı gözetiminde yapılmalıdır. İnsan gönüllülerini koruma sorumluluğu her zaman hekim veya diğer bir sağlık mesleği uzmanına aittir ve olur vermiş olsalar bile asla araştırma gönüllülerine ait değildir.

17. Dezavantajlı veya istismara açık bir popülasyon veya toplum üzerindeki tıbbi araştırmalar yalnızca araştırmanın söz konusu popülasyon veya toplumun sağlık gereksinimleri ve önceliklerine yanıt veren bir araştırma olması ve bu popülasyon veya toplumun araştırmanın sonuçlarından yarar görmesi konusunda makul bir olasılık bulunması kaydıyla mazur görülebilir.

18. İnsanlar üzerindeki her tıbbi araştırma öncesinde araştırmaya katılan popülasyon ve toplumların veya araştırma konusu olan hastalıktan etkilenen diğer birey ve toplumların araştırmadan görecekleri yarara kıyasla araştırmanın doğurabileceği tahmini risk ve sorumluluklar dikkatli bir içimde değerlendirilmelidir.

19. Her klinik çalışma ilk gönüllü çalışmaya dâhil edilmeden önce alenen erişilebilir bir veritabanına kaydedilmelidir.

20. Hekimler, risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve tatmin edici bir şekilde baş edilebileceğinden emin olmadıkça insan gönüllüleri üzerindeki araştırma projelerine katılamazlar. Hekimler, saptanan risklerin yarardan daha fazla olduğunda ya da pozitif ve yararlı sonuçlara ilişkin kesin kanıtların varlığında araştırmayı derhal sona erdirmelidirler.

21. İnsan gönüllüleri üzerindeki araştırma projeleri, yalnızca, hedeflenen amaçların gönüllüye yaratacağı risk ve rahatsızlıklardan ağır basması durumunda gerçekleştirilmelidir.

22. Ehil bireylerin araştırma gönüllüsü olarak çalışmaya katılımları gönüllü olmalıdır. Her ne kadar aile üyelerine veya toplum önderlerine danışmak uygun olabilse de serbest iradesi ile kabul etmedikçe hiçbir ehil birey bir araştırma çalışmasına dâhil edilemez.

23. Araştırma gönüllülerinin mahremiyetini ve kişisel bilgilerinin gizliliğini korumak ve çalışmanın gönüllülerin fiziksel, zihinsel ve sosyal bütünlükleri üzerindeki etkisini en aza indirmek için her türlü önlemin alınması gerekir.

24. Ehil insanlar üzerindeki bir araştırmada her potansiyel gönüllü benimsenen amaçlar, yöntemler, finansman kaynakları, bütün olası çıkar çatışmaları, araştırmacının kurumsal bağları, araştırmadan beklenen yararlar ve potansiyel riskleri ve araştırmanın vereceği rahatsızlıklar ve çalışmanın diğer ilgili yönleri hakkında yeterince bilgilendirilmiş olmalıdır. Potansiyel gönüllü, çalışmaya katılmama ya da hiçbir yaptırıma maruz kalmadan, herhangi bir zamanda, katılım olurunu geri çekme hakkına sahip olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Potansiyel gönüllülerin spesifik bilgi gereksinimlerinin yanı sıra bilgi verme konusunda kullanılan yöntemlere özel dikkat sarf edilmelidir. Potansiyel gönüllünün bu bilgileri anlamasını sağladıktan sonra hekim veya uygun niteliklere sahip başka bir birey, tercihen yazılı olarak, gönüllünün özgür iradesiyle verilmiş bilgilendirilmiş oluru alması gerekir. Eğer, onay yazılı alınamaz ise yazılı olmayan olur tanık huzurunda resmi olarak kayda geçirilmelidir.

25. Kimliği açığa çıkaran insan malzemesi veya verileri kullanan tıbbi araştırma için hekim, normalde toplama, analiz, saklama ve/veya yeniden kullanım konusunda onay almalıdır. Bu onayın olanaksız olduğu veya söz konusu araştırma için elde edilmesinin pratik olmadığı veya araştırmanın geçerliliğine bir tehdit oluşturacağı durumlar olabilir. Bu durumlarda araştırma yalnızca bir araştırma etik kurulunun değerlendirme ve onayından sonra yapılabilir.

26. Bir araştırma çalışması için bilgilendirilmiş olur alınırken, hekim, kendisiyle gönüllü arasında bir bağımlılık ilişkisi olup olmadığı ya da baskı altında olur verip vermediği konusunda özellikle dikkatli olmalıdır. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, bilgilendirilmiş olur araştırmada yer almayan ve tamamen bu konunun dışında olan, konu hakkında iyi bilgilendirilmiş bir hekim tarafından alınmalıdır.

27. Ehil olmayan bir potansiyel araştırma gönüllüsü söz konusu olduğunda hekim yasal olarak yetkili temsilcisinin olurunu almalıdır. Araştırmanın potansiyel gönüllüsünün temsil ettiği popülasyonun sağlığını korumayı amaçlaması, araştırmanın ehil kişilerle yapılamaması ve araştırmanın yalnızca asgari ölçüde risk ve yük içermesi söz konusu değilse bu bireyler kendileri için yararlı olma olasılığı olmayan bir araştırma çalışmasına dâhil edilemez.

28. Ehil kabul edilmeyen bir potansiyel gönüllü, araştırmaya katılım kararları konusunda olur verebiliyorsa araştırmacı bu olura ek olarak yasal olarak yetkili temsilcinin de onayına başvurmalıdır. Potansiyel gönüllünün ret kararına saygı duyulmalıdır.

29. Bilinci yerinde olmayan hastalar gibi fiziksel veya zihinsel olarak olur verme yetisi bulunmayan potansiyel araştırma gönüllülerini içeren bir araştırma ancak bilgilendirilmiş olur vermeyi engelleyen fiziksel veya zihinsel koşulun araştırma popülasyonun zorunlu bir karakteristik özelliği olması durumunda yapılabilir. Hekim bu durumlarda yasal olarak yetkili temsilcinin bilgilendirilmiş olurunu almalıdır. Eğer söz konusu temsilci mevcut değilse ve araştırma ertelenemiyorsa, bilgilendirilmiş olur vermelerini engelleyen bir durumda olan gönüllüleri araştırmaya dâhil etmenin spesifik nedenlerinin araştırma protokolünde belirtilmiş olması ve bir araştırma etik kurulu tarafından onaylanmış olması kaydıyla araştırma bilgilendirilmiş olur olmadan devam edebilir. Araştırmada kalmaya ilişkin olur gönüllüten ya da yasal olarak yetkili temsilciden mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır.

30. Yazar, editör ve yayıncıların tümünün araştırma sonuçlarının yayınlanmasına ilişkin etik yükümlülükleri bulunmaktadır. Yazarların insan gönüllüler üzerinde yürüttükleri çalışmanın sonuçlarını alenileştirme görevi bulunmaktadır ve raporlarının doğru ve eksiksiz olmasından sorumludurlar. Kabul edilmiş etik raporlama yönergelerine bağlı kalmalıdırlar. Negatif ve yetersiz ve bunun yanı sıra pozitif sonuçlar yayınlanmalı veya normalde alenileştirilmelidir. Finansman kaynakları, kurumsal bağlar ve çıkar çatışmaları yayında beyan edilmelidir. Bu bildirgede yer alan ilkelere uymayan araştırma bildirileri yayına kabul edilmemelidir.

C. TIBBİ BAKIMLA BİRLEŞİK TIBBİ ARAŞTIRMALARA İLİŞKİN EK İLKELER

31. Hekim, araştırmayı ancak potansiyel koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici değerleri yönünden haklı bulunabildiği ölçüde ve araştırma çalışmasına katılımın araştırma gönüllüsü olacak hastaların sağlığını olumsuz etkilemeyeceğine inanmak için iyi nedenleri olması durumunda tıbbi araştırma ile tıbbi bakımı birleştirebilir.

32. Yeni bir yöntemin yararları, riskleri, rahatsızlık ve etkilerinin aşağıdaki durumlar hariç olmak üzere kullanılmakta olan en iyi yöntemle karşılaştırarak denenmesi gerekir.

- Mevcut kanıtlanmış tedavinin olmadığı durumlarda plasebo veya tedavi yapılmaması kabul edilebilir; veya
- İkna edici ve bilimsel olarak geçerli nedenlerden ötürü bir yöntemin etkinliği veya güvenliliğini tespit etmek için plasebo kullanımının gerekli olması ve plasebo alan veya tedavi edilmeyen hastaların herhangi bir ciddi veya geri dönüşü olmayan zarara uğrama riski olmaması. Bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için büyük dikkat sarf edilmelidir.

33. Çalışmanın sonunda çalışmaya katılan her hastanın çalışmanın sonuçları konusunda bilgilendirilme ve çalışmanın sonucu olan bütün yararları paylaşma, örneğin çalışmada yararlı olarak tanımlanan yöntemlere veya diğer uygun tedavi ve yararlara erişim hakkı vardır.

34. Hekim, tıbbi bakımın hangi yönlerinin araştırma ile ilgili olduğu konusunda hastayı tam olarak bilgilendirmelidir. Hastanın, bir çalışmaya katılmayı reddetmesi veya hastanın çalışmadan çekilme kararı alması asla hekim-hasta ilişkisini etkilememelidir.

35. Bir hastanın tedavisinde kanıtlanmış yöntemler mevcut değilse ya da etkin değilse, hekim hayat kurtarma, sağlığı düzeltme ya da acıyı hafifletme konusunda işe yarayacağı kanısında ise uzman görüşüne başvurmak ve hastadan veya yasal olarak yetkili temsilcisinden bilgilendirilmiş olur almak kaydıyla kanıtlanmamış bir yöntemi kullanabilir. Mümkün olduğunda, bu yöntemin, güvenlilik ve etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmış araştırmanın nesnesi yapılması gerekir. Bütün vakalarda, yeni bilgiler kayıt edilmeli ve uygun olduğunda yayımlanmalıdır.

Araştırıcılar	Tarih	İmza
Asistan Dr. İbrahim ERTEN	**18.04.2016**	
Uzm. Dr. Soner Sertan KARA	**18.04.2016**	
Uzm. Dr.Burcu VOLKAN	**18.04.2016**	