T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GASTROENTERİTE BAĞLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ GELİŞEN HASTALARDA MOLEKÜLER GASTROİNTESTİNAL TANI PANELİ İLE ETKEN DAĞILIMININ İNCELENMESİ

Dr. Melih Berkay ESGİN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ /2025

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GASTROENTERİTE BAĞLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ GELİŞEN HASTALARDA MOLEKÜLER GASTROİNTESTİNAL TANI PANELİ İLE ETKEN DAĞILIMININ İNCELENMESİ

Dr. Melih Berkay ESGİN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Müge TOYGAR DENİZ
İkinci Tez Danışmanı: Prof. Dr. Birsen MUTLU

GOKAEK-2025/02.19
Proje No:2025/33
KOCAELİ/2025

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan, akademik vizyonu ve desteğiyle her zaman yanımızda olan değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sıla Akhan'a,

Hekimlik yolculuğumda birikimlerini bizlerle paylaşarak gelişimime katkıda bulunan, kısa süre önce emekliye ayrılan kıymetli hocam Prof. Dr. Birsen Mutlu'ya; eğitim hayatımda araştırmaya olan merakımı canlı tutan, bilgisi ve paylaşımlarıyla bilimsel bakış açımı güçlendiren sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem Güler'e; asistanlığımın ilk yıllarında kıdemlim, sonrasında tez hocam olan ve tez sürecimde bana yol göstererek bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, sabrı ve anlayışıyla her zaman destek olan değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Müge Toygar Deniz'e,

Asistanlığın en yoğun ve zorlu dönemlerini birlikte göğüslediğim, hem kıdemli hem ekip arkadaşı olarak bana yol gösteren Uzm. Dr. Özenir Kocabıyık, Uzm. Dr. Emre Bayhan, Uzm. Dr. Sonay Arslan'a; pandemi sürecinin tüm güçlüklerini dayanışmayla aştığımız, ekip ruhunun ne demek olduğunu bana en derinden hissettiren Dr. Zeynep Bayraktar, Dr. İrem Asena Doğan Öntaş, Dr. Gamze Kara Sözen ve aramıza sonradan katılan Dr. Zeynep, Dr. Taha, Dr. Şule, Dr. Ayşenur, Dr. İpek, Dr. Cemile, Dr. Hazal ve Dr. Oğuzhan'a,

Asistanlık sürecim boyunca hem mesleki yolculuğumda hem de sosyal hayatımda en yakınımda olan, desteğini her zaman hissettiğim dostlarım Dr. Mehmet Kağan Özdemir'e, Dr. Uygur Şimşek'e ve Dr. Muhammed Fatih Karaşın'a,

Günlük çalışma ortamımızı huzurlu ve verimli hale getiren, desteğini her zaman hissettiğim değerli sorumlu hemşiremiz Serpil Yağar Çakar'a ve tüm hemşire arkadaşlarıma; laboratuvar süreçlerinde yanımda olan sevgili teknisyen arkadaşlarımız Ezgi Saymaz ve Ayşen Polat Çuvalcı'ya ve emeği geçen tüm personel arkadaşlara,

Tez sürecimde katkı sağlayan Nefroloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Metin Ergül'e,

Aramızdan bedenen ayrılmış olsa da bilgisi, insanlığı ve samimiyetiyle kalbimizde yaşamaya devam eden, bizleri öğrenciden çok evladı gibi gören kıymetli hocamız merhum Dr. Öğr. Üyesi Emel Azak'a,

Her daim yanımda olan, fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan, sevgilerini ve desteğini esirgemeyen canım annem Nuray Esgin'e, babam Mevlüt Esgin'e, abim Hasan Alper Esgin ve kardeşim Yusuf Tarık Esgin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Melih Berkay Esgin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix
ÖZET xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Akut Gastroenterit 2
2.1.1.Tanım 2
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.2. İshalin Patogenezi 4
2.2.1.Toksijenik Diyare 5
2.3. Etkenler, Klinik Seyir, Tanı, Tedavi 8
2.3.1. Norovirus 9
2.3.2. Salmonella 9
2.3.2.1.Non-tifoidal Salmonella 11
2.3.2.2. Enterik Ateş 13
2.3.3. Shigella 15
2.3.4. Diyare ile ilişkili patojenik E. coli 16
2.3.4.1. Enteropatojenik E. coli (EPEC) 17
2.3.4.2. Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC) 17
2.3.4.3. Enteroinvaziv Escherichia coli (EIEC) 18
2.3.4.4. Enteroagregatif Escherichia coli (EAEC) 19
2.3.4.5. Shiga Toksin Üreten Escherichia coli (STEC) 19
2.3.6. Campylobacter jejuni 20
2.3.7. Clostiridioides (Clostridium) difficile 21
2.4 Akut Böbrek Yetmezliği 24
2.5 Gastroenterit ve Akut Böbrek Yetmezliği Arasındaki İlişki 27
2.5.1. Prerenal Etki – Hipovolemi 27
2.5.2.İntrarenal Etki 28
2.6 Moleküler Gastrointestinal Panel Testleri: FilmArray ve QIAstat-Dx Sistemleri 28
2.6.1 FilmArray GI Panel (FilmArray Gastrointestinal Panel) 28
2.6.2 QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel 1 ve 2(Qiagen) 29

2.7 Moleküler Tanı Panellerinin Gastroenteritteki Rolü ve Klinik Katkısı 29
3.GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Dizaynı 30
3.1.a. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 30
3.1.b Dışlama Kriterleri 30
3.2 Verilerin Toplanması 30
3.3 Etik Kurul Onayı 31
3.4 İstatiktiksel Analiz 31
4.BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ VE ÖNERİ 45
7. EKLER 46
EK 1: Olgu Rapor Formu 46
8. KAYNAKLAR 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.2.1 Türkiye'de yıllara göre tifo olası ve kesin vaka sayılarının dağılımı……...4
Şekil 2.2.1.1 Kolera toksininin mekanizması……6
Şekil 2.2.1.2 *Clostridium difficile* toksininin etki mekanizması……7

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.3.1 İshale neden olabilecek mikroorganizmalar……..8
Tablo 2.3.2.1 Tifoidal ve non-tifoidal *Salmonella* bakterilerinin karşılaştırılması……..10
Tablo 2.3.2.2.1 Enterik Ateşte Alarm Bulguları …….……14
Tablo 2.3.7.1 *Clostridium difficile* tedavi önerileri……..22
Tablo 2.4.1 KDIGO 2012 kriterlerine göre böbrek hasarı……...24
Tablo 2.4.2 ABY sınıflandırması ve olası nedenleri……26
Tablo 4.1.1 Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri……...32
Tablo 4.1.2 ABY gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması……...34
Tablo 4.1.3 ABY gelişen ve gelişmeyen gruplarda etken dağılımları……36
Tablo 4.1.4 ABY gelişen grupta gelişimi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi..37
Tablo 4.1.5 Cihaz ve saptanan etkenler……...38
Tablo 4.1.6 Çoklu pozitiflikler ve en sık saptanan etkenler……..…….39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu)

AKI: Acute Kidney Injury (Akut Böbrek Yetmezliği/Hasarı)

BUN: Kan Üre Azotu

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

CDI: Clostridium difficile enfeksiyonu

CFTR: Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyicisi

Cl: Klor

CRP: C-Reaktif Protein

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

EAEC: Enteroagregatif *E. coli*

EHEC: Enterohemorajik *E. coli*

EIA: Enzyme Immunoassay

EIEC: Enteroinvaziv *E. coli*

EPEC: Enteropatogenik *E. coli*

ETEC: Enterotoksijenik *E. coli*

GBS: Guillain–Barré Sendromu

GC-C: Guanilat Siklaz-C

GI: Gastrointestinal

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hc: Hemorajik kolit

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

IDSA: Infectious Diseases Society of America (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LT: Heat-Labile Enterotoxin (Isıya Duyarlı Enterotoksin)

Mg: Magnezyum

Na: Sodyum

NSP4: Non-Structural Protein 4 (Yapısal Olmayan Protein 4)

NTS: Non-tifoidal *Salmonella*

P: Fosfor / Fosfat

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment

spp.: Species (Türler)

STa: Heat-Stable Enterotoxin a (Isıya Dayanıklı Enterotoksin a)

STEC: Shiga Toksin Üreten E. coli

TcdA: *Clostridioides difficile* toksini A

TcdB: *Clostridioides difficile* toksini B

Th-1: T Helper 1 (T Yardımcı Hücre Tipi 1)

TMEM16A: Transmembrane Member 16A

WBC: White Blood Cell (Lökosit)

ÖZET

GİRİŞ: Akut gastroenterit, erişkinlerde morbidite ve mortaliteye yol açabilen yaygın bir klinik tablodur. Son yıllarda geliştirilen moleküler multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) panelleri, etkenlerin hızlı ve güvenilir şekilde saptanmasına olanak sağlamaktadır. Akut böbrek yetmezliği (ABY) ise gastroenterit seyrinde görülebilecek önemli bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı, moleküler gastrointestinal panellerle etken saptanan erişkin gastroenterit olgularında ABY gelişiminde rol oynayan klinik ve laboratuvar risk faktörlerini incelemektir.

YÖNTEM: 2020–2025 yılları arasında hastanemize başvuran ve moleküler PZR panel testi (FilmArray veya QIAstat-Dx) çalışılan erişkin hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, laboratuvar parametreleri, kültür sonuçları ve ABY gelişimi kaydedildi. ABY tanısı; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerine göre konuldu.

BULGULAR: Çalışmaya 164 hasta dahil edildi. Hastaların %44,5'inde (n=73) ABY gelişti. ABY gelişen grubun ortanca yaşı 61 (IQR: 48,5–69), ABY gelişmeyen grubun ise ortanca yaşı 46 (IQR: 35–63) idi (p=0.001). ABY ile en güçlü ilişkili komorbiditeler kronik böbrek yetmezliği (p=0.001) ve solid organ maligniteleri (p=0.003) olarak bulundu. İshal sıklığı 5-10/gün olanlarda ABY gelişme oranı anlamlı olarak yüksekti (p=0.006). *Salmonella spp.* (p=0.005) ve *Clostridioides difficile* (p=0.047) enfeksiyonları ABY gelişimiyle anlamlı ilişki gösterdi. Lojistik regresyon analizinde yaş ≥65 (aOR=3.72; p=0.001), solid organ malignitesi (aOR=2.82; p=0.043), *Salmonella* enfeksiyonu (aOR=5.79; p=0.001) ve 5-10/gün ishal pasaj sıklığı (aOR=3.87; p=0.004) bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. ABY grubunda hemoglobin (p=0.001) ve trombosit düzeyleri (p=0.001) anlamlı derecede daha düşük bulunurken, CRP (p=0.001), üre (p=0.001), BUN (p=0.001) ve kreatinin düzeyleri (p=0.001) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

SONUÇ: Moleküler gastrointestinal panellerin kullanımı, etkenlerin hızlı ve doğru şekilde saptanmasına olanak tanımış, özellikle *Salmonella spp.* ve *C. difficile* enfeksiyonlarının ABY gelişimiyle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. İleri yaş, solid organ malignitesi, KBY varlığı ve ishal sıklığının günde 5-10 olması ABY için başlıca risk faktörleri olarak öne çıkmıştır. Gastroenterit tanısıyla başvuran ve bu risk faktörlerini taşıyan hastalarda böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi, erken tanı ve uygun tedavi açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Gastroenterit, Akut Böbrek Yetmezliği, *Salmonella, Clostridioides difficile,* Moleküler PZR Paneli, Sendromik Panel

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute gastroenteritis is a common clinical condition that can lead to morbidity and mortality in adults. Recently developed multiplex polymerase chain reaction (PCR) panels allow for the rapid and reliable identification of causative pathogens. Acute kidney injury (AKI) is an important complication that may occur during the course of gastroenteritis. The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory risk factors associated with the development of AKI in adult gastroenteritis cases in which pathogens were identified using molecular gastrointestinal panels.

METHODS: The medical records of adult patients who presented to our hospital between 2020 and 2025 and underwent molecular PCR panel testing (FilmArray or QIAstat-Dx) were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, comorbidities, laboratory parameters, culture results, and the development of AKI were recorded. The diagnosis of AKI was made according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria.

RESULTS: A total of 164 patients were included in the study. AKI developed in 44.5% (n=73) of patients. The median age of the AKI group was 61 years (IQR: 48.5–69), compared to 46 years (IQR: 35–63) in the non-AKI group, and this difference was statistically significant (p=0.001). The comorbidities most strongly associated with AKI were chronic kidney disease (p=0.001) and solid organ malignancies (p=0.003). Patients with diarrhea frequency 5-10/day had significantly higher rates of AKI (p=0.005). *Salmonella* spp. (p=0.005) and *Clostridioides difficile* (p=0.047) infections were significantly associated with AKI. In logistic regression analysis, age ≥65 years (aOR=3.72; p=0.001), solid organ malignancy (aOR=2.82; p=0.043), *Salmonella* infection (aOR=5.79; p=0.001), and diarrhea frequency ≥5/day (aOR=3.87; p=0.004) were identified as independent risk factors. In the AKI group, hemoglobin (p=0.001) and platelet levels (p=0.001) were significantly lower, while CRP (p=0.001), urea (p=0.001), BUN (p=0.001), and creatinine levels (p=0.001) were significantly higher.

CONCLUSION: The use of molecular gastrointestinal panels enabled the rapid and accurate detection of pathogens, and demonstrated a close association of *Salmonella spp.* and *C. difficile* infections with AKI development. Advanced age, solid organ malignancy, pre-existing chronic

kidney disease, and higher diarrhea frequency emerged as major risk factors for AKI. Close monitoring of renal function is warranted in gastroenteritis patients with these risk factors to ensure early diagnosis and appropriate management.

Keywords: Gastroenteritis, Acute Kidney Injury, *Salmonella, Clostridioides difficile*, Molecular PCR Panel, Syndromic Panel

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut gastroenterit, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 179 milyon akut ishal vakası rapor edilmekte olup, bu durum birey başına yılda ortalama 0.6 atak anlamına gelmektedir. İshal kaynaklı ölümlerin %83'ü özellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde görülmektedir.[1]

Gastroenteritin etiyolojisi oldukça çeşitlidir. Norovirüsler, ishal salgınlarının %50'sinden sorumludur. *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC), *Clostridioides difficile*, *Shigella spp.* ve *Yersinia spp.* gibi bakteriyel patojenler de önemli etkenler arasındadır.[1]

Tanı sürecinde, geleneksel dışkı kültürü yöntemlerinin zaman alıcı ve duyarlılığının sınırlı olması nedeniyle, multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tabanlı gastrointestinal paneller geliştirilmiştir. Bu paneller, çok sayıda patojeni aynı anda ve yüksek duyarlılıkla tespit edebilmekte, böylece enfeksiyon kontrolü, izolasyon kararları ve ampirik antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır.

Gastrointestinal enfeksiyonların ciddi komplikasyonlarından biri olan akut böbrek yetmezliği (ABY), özellikle yoğun sıvı kaybı ve hipoperfüzyonun eşlik ettiği olgularda gelişmektedir. ABY, sadece hastaneye yatışı değil, aynı zamanda morbidite ve mortaliteyi de artırmaktadır. Bu nedenle ABY gelişen hastalarda etken patojenin belirlenmesi, klinik kararları doğrudan etkileyebilir.

Bu bağlamda, çalışmamızda moleküler tanı panelleri ile gastroenterit etkenleri saptanan erişkin hastalarda, ABY gelişimi ile etken tipi arasındaki ilişki araştırılacaktır. Böylece klinik seyri ağırlaştıran etkenlerin belirlenmesi ve erken müdahale açısından katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Gastroenterit

2.1.1.Tanım

Gastroenterit, mide, ince ve/veya kalın bağırsakların inflamasyonu ile karakterize, karın ağrısı, kramp, bulantı, kusma ve diyare gibi semptomların eşlik ettiği klinik bir tablodur. Genellikle enfeksiyöz etkenler ile olur. Bu yüzden genelde bu terim, 2 haftadan kısa süren, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon ve kilo kaybı gibi semptomların birlikte seyredebildiği akut enfeksiyöz diyare sendromu tanımlamak için kullanılır.[2]

Etken genellikle fekal-oral yolla bulaşır; kontamine su, gıda ve yüzeylerle temas başlıca bulaş yolları arasındadır. Klinik tablo sıklıkla bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş ve ishal gibi semptomlardan oluşur. İshal çoğu zaman sulu olup, bazı durumlarda kanlı olabilir. Hastalık genellikle 3-7 gün sürer; ancak etkene, hastanın bağışıklık durumuna ve komorbiditelerine göre süre uzayabilir.

Akut gastroenteritler genellikle kendi kendini sınırlayan hastalıklar olmakla birlikte, ciddi vakalarda özellikle sıvı-elektrolit dengesizlikleri, dehidratasyon ve nadiren sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle 5 yaş altı çocuklar, yaşlı bireyler ve immün yetmezliği bulunan hastalarda mortalite riski artmaktadır.[3]

Gastroenteritin semptomlarından biri olan diyare, günde üç veya daha fazla kez meydana gelen sulu ya da gevşek kıvamlı dışkılamalarla karakterize bir klinik tablodur. Kişinin normal dışkılama sıklığındaki artışın ishal olarak kabul edilebilmesi için dışkı kıvamında da bozulma olması gerekir.[4]

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nın 2017 kılavuzuna göre akut infeksiyöz diyare dört gruba ayrılmaktadır.[5]

1)Akut sulu ve akut kanlı diyare: 7 günden kısa sürer

2)Uzamış diyare: 7-13 gün arası sürer

3)Persistan diyare:14-29 gün sürer

4)Kronik diyare: 30 gün ve daha fazla sürer

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye göre ise diyare üç klinik tipe ayrılır. [3]

1) Akut sulu diyare

2) Akut kanlı diyare (dizanteri olarak da bilinir)

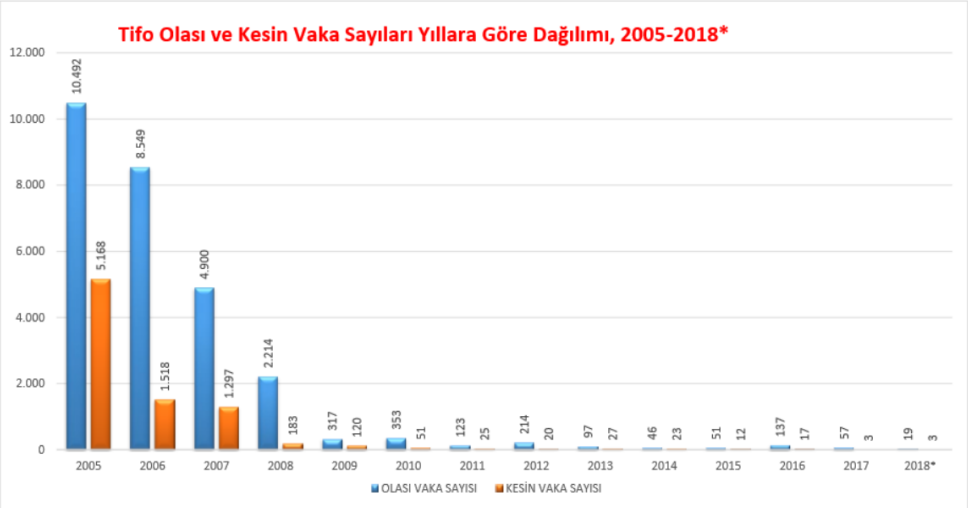
3) Persistan diyare (14 gün veya daha fazla süren)

2.1.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik olarak, akut gastroenterit dünya genelinde çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, her yıl 5 yaş altı yaklaşık 443.832 çocuğun ölümüne neden olmaktadır. Bu yaş grubunda en sık üçüncü ölüm sebebidir.[3] Norovirüs, dünya genelinde toplum kökenli gastroenteritlerde en sık etkendir.[6]

Akut gastroenterit hem yerel popülasyonda hem de yurtdışına seyahat eden bireylerde sık görülen, ayaktan başvuruların, hastaneye yatışların ve yaşam kalitesinde kaybın önde gelen nedenlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), ülkede her yıl yaklaşık 47,8 milyon vakanın meydana geldiğini ve bunun sağlık sistemi ekonomisine tahmini 150 milyon ABD dolarının üzerinde bir maliyeti olduğunu bildirmiştir.[7] Türkiye'de gastroenterit insidansına dair net epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte, Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen izlem raporlarında viral ve bakteriyel gastroenterit vakalarının mevsimsel dalgalanmalar gösterdiği ve çocukluk çağında yüksek oranlara ulaştığı görülmektedir.

Tifo Olası ve Kesin Vaka Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye 2005-2018*



Kaynak: TSİM (Temel Sağlık İstatistikleri Modülü)
**2018 yılı ilk 6 aylık verilerdir.*

Şekil 2.1.2.1 Türkiye'de yıllara göre tifo olası ve kesin vaka sayılarının dağılımı[8]

Türkiye'de Tifo Olası ve Kesin Vaka Sayılarının Yıllara Göre Dağılımına (2005–2018) bakıldığında 2005 yılından itibaren tifo olası ve kesin vaka sayılarında belirgin bir azalma eğilimi gözlenmektedir. 2005 yılında 10.492 olası ve 5.168 kesin vaka bildirilmişken, bu sayılar 2018 yılının ilk altı ayında sırasıyla yalnızca 19 ve 9 olarak bildirilmiştir.

2.2. İshalin Patogenezi

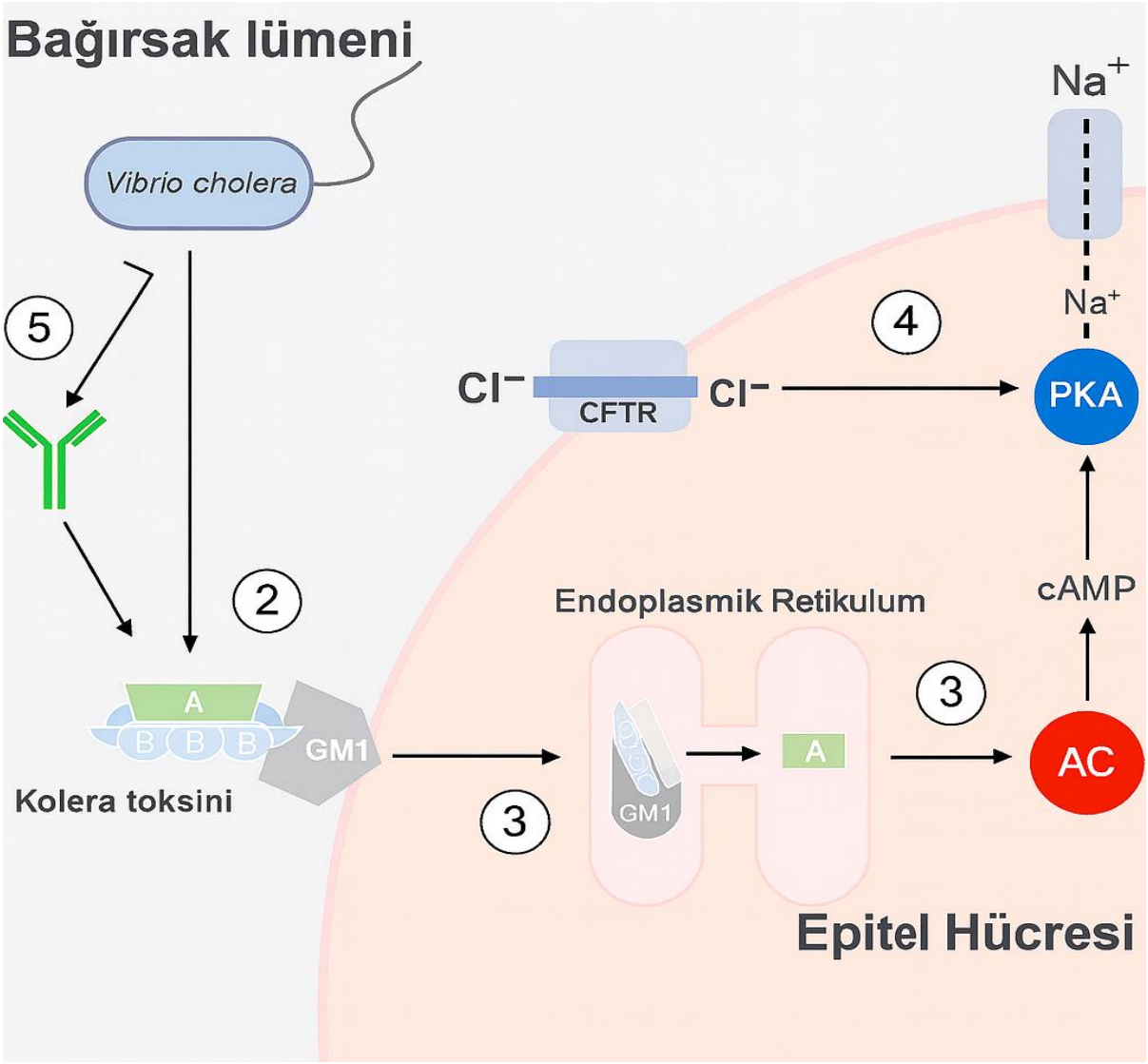
İshal, birçok gastrointestinal hastalıkta ortak bir belirti olup, özellikle düşük gelirli ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. Normal intestinal sıvı emilimi oldukça kompleks fizyolojik süreçlere dayanmakta olup, son dönem çalışmalarda bu mekanizmaların yanı sıra patolojik bozulmalarla ilişkili yeni bilgiler de elde edilmiştir. Gastrointestinal traktus, sıvı ve besinlerin emilimi açısından oldukça yüksek bir kapasiteye sahiptir. Günlük olarak ince bağırsaklara yaklaşık 9 litre sıvı ve 800 mg sodyum ulaşır; bu sıvının yaklaşık 2 litresi oral alım kaynaklı iken, kalan 7 litresi tükürük, mide, pankreas, safra ve intestinal salgılarla oluşur. İnce bağırsak bu sıvının 6–7 litresini absorbe ederken, kolon 1.5–1.9 litre kadar sıvıyı geri emer. Böylece dışkıyla atılan sıvı miktarı genellikle 0.1–0.5 litreyi geçmez. Bununla birlikte, kolonik emilim kapasitesi adaptif mekanizmalarla 4–6

litre/gün düzeylerine kadar çıkabilir ve bu artış özellikle kısa bağırsak sendromu gibi özel klinik durumlarda daha da belirgin hale gelebilir.[9]

Bağırsakların geniş yüzey alanı, günlük yüksek hacimli sıvı emilimini mümkün kılar. Ancak bu geniş emilim yüzeyi, aynı zamanda önemli bir risk faktörüdür. Çünkü güçlü bir salgı uyarısı durumunda; klor (Cl^-) iyonlarının aktif olarak lümene salgılanması sonucu artan sıvı sekresyonu, mevcut emilim kapasitesini aşabilir ve su kaybını artırarak ishal gelişimine neden olabilir. Bu mekanizma, sekretuvar ishal tablolarının temelini oluşturur.

2.2.1.Toksijenik Diyare

Sekretuvar ishalin klasik örneği koleradır. Bu tablo, bağırsak epitel hücrelerinde geri dönüşümsüz siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışına neden olan kolera toksini ile tetiklenir. Kolera toksini, beş adet aynı yapıdaki B (bağlayıcı) alt biriminden ve bir A (aktif) alt biriminden oluşan multimerik bir komplekstir. B alt birimleri toksinin apikal membrana bağlanmasını sağlar, ardından holotoksin hücre içine alınır. Hücre içinde endoplazmik retikuluma retrograd veziküller ile ulaşan toksin burada parçalanır ve A alt birimi sitozole salınır. Bu alt birim adenilil siklaz enzimini ADP-ribozilasyona uğratarak kalıcı şekilde aktive eder; bu durum yoğun cAMP üretimine ve dolayısıyla Kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyicisi (CFTR) üzerinden klor sekresyonuna yol açar. Sonuçta ciddi dehidratasyon ile seyreden sulu diyare gelişir.[10] Kolera toksininin bağırsak hücresinde etkisi Şekil 2.2.1.1.'de gösterilmiştir.



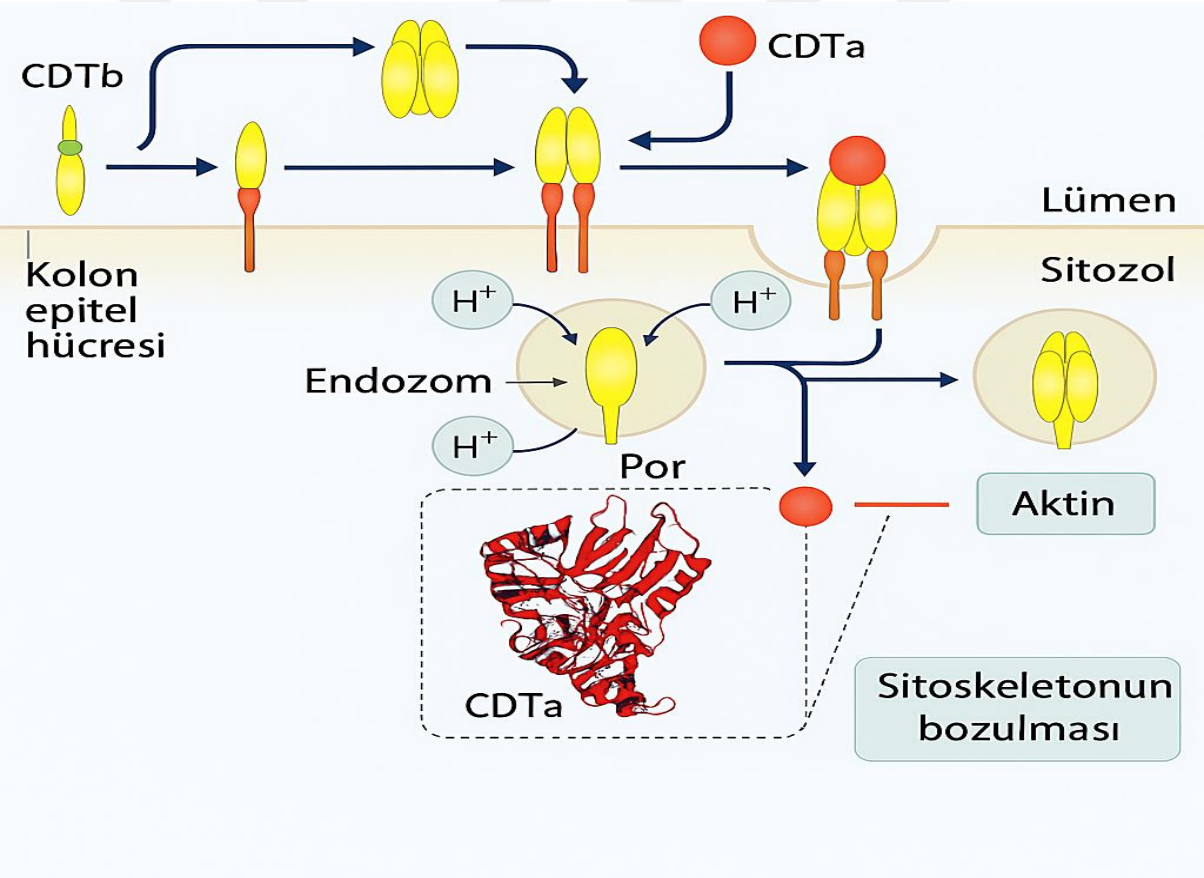
Şekil 2.2.1.1: Kolera toksininin mekanizması

Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC) suşları da benzer şekilde ısıya duyarlı (LT) ve ısıya dirençli (STa) toksinler üretir. LT, yapısal olarak kolera toksinine benzeyip aynı yolla daha hafif seyirli diyareye neden olurken, STa toksini bağırsak epitel hücrelerinin apikal yüzeyindeki guanilat siklaz-C (GC-C) reseptörüne bağlanarak siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışına neden olur.[11] Bu toksin hem turist ishali hem de gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk ölümlerinden sorumludur.

Clostridium difficile, bağırsak mikrobiyotasının bozulduğu durumlarda, özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını takiben fırsatçı olarak çoğalma eğilimi gösteren bir patojendir. Bu durum sıklıkla hastanede yatan hastalarda ve yaşlı bireylerde görülmektedir. *C. difficile*, hafif düzeyde ishalden, yaşamı tehdit edebilecek şiddette kolite kadar uzanan

geniş bir klinik yelpazeye neden olabilir ve antibiyotik ilişkili ishalin en sık görülen etkenidir. Eradikasyonunun güç olması ve semptomların nüks etme eğilimi göstermesi nedeniyle, günümüzde önemli bir halk sağlığı tehdidi olarak değerlendirilmektedir.

Bu mikroorganizmanın oluşturduğu klinik tablo büyük ölçüde *Clostridioides difficile* toksin A **(**TcdA) ve *Clostridioides difficile* toksin B **(**TcdB) isimli iki toksine atfedilmektedir. Bu toksinler, intestinal epitel hücrelerinde iskelet bütünlüğünün korunması gibi pek çok fonksiyonu bozarak, epitel bariyerinin ciddi düzeyde zayıflamasına yol açar. Sonuçta lamina propriada kontrolsüz bir inflamatuvar yanıt meydana gelir.[12] Gelişen ishalin ise esas olarak, bu inflamatuvar hücrelerin salgıladığı mediyatörlere ve epitel bariyer bütünlüğünün bozulmasına bağlı "sızıntı-akım" (leak-flux) mekanizmalarına ikincil olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.[13]



Şekil 2.2.1.2: *Clostridium difficile* toksininin etki mekanizması

Rotavirüs, özellikle pediatrik yaş grubunda ciddi ve ölümcül seyredebilen önemli bir ishal etkenidir. Son yıllarda bu virüsün ishal semptomlarına neden olan mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle, rotavirüs enfeksiyonu sırasında viral kaynaklı yapısal olmayan protein 4 (NSP4) sentezlenmekte ve bu protein,

Transmembrane member 16A (TMEM16A) kanalını aktive etme yoluyla kalsiyuma bağımlı Cl^- sekresyonunu indükleyebilmektedir.[14]

2.3. Etkenler, Klinik Seyir, Tanı, Tedavi

Gastroenteritin başlıca etkenleri arasında bazı virüsler (norovirüs, rotavirüs, adenovirüs, astrovirüs), bakteriler (*Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp.,* patojenik *E. coli* suşları) ve parazitler (G*iardia intestinalis, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium spp.*) yer alır.[15]

Tablo 2.3.1: İshale neden olabilecek mikroorganizmalar (16 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Viral (%50-70)	**Bakteriyel (%15-20)**	**Paraziter (%10-15)**
Norovirus	*Shigella*	*Giardia*
Rotavirus	*Salmonella spp.*	*Amebiasis*
Enterik Adenovirüsler tip 40 ve 41	*Campylobacter*	*Crpytosporodium*
Astrovirusler	*E. coli*	*Isospora belli*
Coronavirusler	*Vibrio*	*Cyclospora cayeta*
Bazı picornavirusler	*Yersinia*	*Microsporidium*
	C. difficile	

Dışkı özellikleri yani kıvam, renk, hacim ve sıklık gibi parametreler enfeksiyöz etiyolojilere göre değişiklik gösterebilir. Buna ek olarak bulantı, kusma, ateş ve karın ağrısı gibi eşlik eden gastrointestinal semptomların varlığı ya da yokluğu da ayırıcı tanı açısından önemlidir.

Kreş ve çocuk bakım merkezlerine maruz kalma öyküsü, rotavirüs, astrovirüs, kalisivirüs gibi viral patojenlerin yanı sıra *Shigella*, *Campylobacter*, *Giardia* ve *Cryptosporidium* gibi bakteri ve parazitlerin yaygın olduğu ortamlarda risk oluşturur.[17]
Seyahat öyküsü de mutlaka sorgulanmalıdır. ETEC seyahat öyküsü olan kişilerde ön planda düşünülmesi gereken bir etkendir.[18]

Bazı viral gastroenterit etkenleri (örneğin rotavirüs), aşılama ile kontrol altına alınabilmektedir. Rotavirüs aşısının çocuklarda uygulanmaya başlanmasıyla birlikte, birçok ülkede gastroenterit nedeniyle hastaneye yatış oranlarında belirgin azalmalar bildirilmiştir.[19]

2.3.1. *Norovirus*

Norovirüs, ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nin Ohio eyaletindeki Norwalk kasabasında meydana gelen bir gastroenterit salgını sırasında elde edilen dışkı örneklerinden izole edilmiş ve bu hastalığa neden olan ilk viral etken olarak tanımlanmıştır.[20]

Norovirüs, tüm enfeksiyöz ishal vakalarının yaklaşık beşte biriyle ilişkilidir ve çocuklar ile yetişkinlerde benzer sıklıkta görülür. Gelişmekte olan ülkelerde her yıl 200.000'den fazla ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir.[21]

Her yaş grubundaki bireylerde gastroenterite neden olabilmektedir. Hastalık genellikle 12-48 saatlik bir inkübasyon süresine sahiptir. Sonrasında ani başlangıçlı, kanlı olmayan ishal, karın ağrısı, kusma ve bulantı ile seyreder. Genelde herhangi bir tedaviye gerek kalmadan 1-3 gün içinde iyileşmektedir.

Kişiden kişiye bulaş fekal oral yolla gerçekleşmektedir. Hastalık başlangıcından sonraki ilk 2 gün dışkıda yoğun viral partikül saçılımı olur; ancak viral saçılım 3 haftaya kadar sürebilir.[22]

Tanı için ani başlayan kusma ve sulu ishal şikâyeti olan hastalarda klinik şüphe gerekir. Dışkı örneği genellikle gerekli değildir. Ancak immünsüpresif bireylerde tanı dışlama için gerekebilir. Tanıda altın standart dışkı multipleks moleküler PZR testidir.

Tedavisi esas olarak destek tedavisidir. Antibiyotik kullanımı önerilmez.

2.3.2. *Salmonella*

Salmonelloz, dünya genelinde gıda kaynaklı hastalıkların önemli nedenlerinden biridir ve ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Bu enfeksiyon, 1884 yılında bakteriyi ilk kez izole eden Daniel E. Salmon'un adını taşıyan *Salmonella* cinsine ait bakteriler tarafından oluşturulmaktadır.[23]

Çoğu memeliyi enfekte edebilen gram negatif hareketli basillerdir. İnsanlarda çeşitli enfeksiyon tablolarına yol açabilirler. Bunlar;

-Gastroenterit

-Bakteriyemi, endovasküler enfeksiyonlar

-Osteomyelit ve apse

-Enterik ateş

-Asemptomatik taşıyıcılık

Salmonella enfeksiyonu, insanlarda üç ana klinik tabloya neden olur: tifo, paratifo ve non-tifoidal *Salmonella* (NTS) enfeksiyonları.
Bu tablolardan, *Salmonella typhi* ve *Salmonella paratyphi*'ye bağlı olanlara enterik ateş de denmektedir. Bu iki serotipin dışında kalan tüm serotipler non-tifoidal *Salmonella*'lar olarak adlandırılır.

Tablo2.3.2.1: Tifoid ve Non-Tifoidal *Salmonella* Bakterilerinin Karşılaştırması[23]

Özellik	**Tifoid *Salmonella***	**Non-Tifoidal *Salmonella***
Serovarlar	Typhi, Paratyphi A, B, C	Typhimirium ve enteriditis; ayrıca 1500 diğer *S.enterica* alt türü
Epidemiyoloji	Gelişmekte olan ülkelerde endemik (G. Asya, Afrika, G. Amerika)	En sık Güneydoğu Asya ve Afrika'da görülür
Konak	İnsan	Evcil hayvanlar, kümes hayvanları, domuz, sığır
İnkübasyon	7–21 gün	6–24 saat
Hastalık Seyri	Belirtiler 3 gün- 3 hafta sürer. %2–5'inde kronik taşıyıcılık gelişebilir.	Belirtiler genellikle 10 günden kısa sürer. Uzun taşıyıcılık nadir.
Taşıyıcılık	Sık görülür	Nadir
Rezervuar	İnsan-insan bulaş	Et (sığır, domuz, tavuk), yumurta, süt, deniz ürünleri, sebze
Klinik Bulgular	Sistemik enfeksiyon: ateş, karın ağrısı, döküntü, iştahsızlık, hepatosplenomegali, ishal veya konstipasyon, baş ağrısı, kuru öksürük	Bağışıklığı sağlam bireylerde sınırlı gastroenterit (ishal, kusma, karın krampları); bağışıklığı baskılanmışlarda invaziv enfeksiyonlar görülebilir.
Bağışıklık yanıtı	Minimal bağırsak inflamasyonu, lökopeni, Th1 yanıtı	Güçlü bağırsak inflamasyonu, nötrofil göçü, Th1 yanıtı
Aşılama	Oral canlı atenüe aşı (Ty21a),Vi polisakkarit kapsüllü aşı, Konjuge aşı (Typbar TCV®)	S. Typhimurium ve S. Enteritidis'e yönelik mono/bivalan aşılar geliştirme aşamasında

2.3.2.1.Non-tifoidal *Salmonella*

Salmonella typhi ve *Salmonella paratyphi* dışında kalan serotiplere denir. Bu iki serotipin aksine Non-tifoidal *Salmonella*'ların (NTS) insan hariç birçok memeli rezervuarı olabilir. NTS enfeksiyonları insanlara farklı bulaş yollarıyla bulaşabilir. Başlıca bulaş kaynakları arasında; az pişmiş kıyma, yumurta, kümes hayvanları, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdaların tüketimi, hayvan dışkısıyla kirlenmiş taze sebze ve meyveler, enfekte hayvanlarla veya yaşadıkları çevreyle doğrudan temas ile kontamine suyun kullanımı sayılabilir.[24] NTS'ye bağlı gelişen gastroenteritlerin küresel yükü, büyük ölçüde gıda kaynaklı olmak üzere, yıllık yaklaşık 94 milyon vaka ve 155.000 ölüm olarak tahmin edilmektedir.[25] ABD'de ise gıda kaynaklı hastalıkların en önemli sebeplerinden biridir. ABD'de yıllık 1,4 milyon *Salmonella* enfeksiyonu geliştiği, 25 bin yatış ve 420 ölüme sebep olduğu tahmin edilmektedir.[26] Afrika kıtasında HIV enfeksiyonlarının yaygınlığı, *Salmonella* enfeksiyonlarının insidansını artıran önemli bir faktördür. HIV ile enfekte bireylerde 100.000 kişi başına 2.000 ila 7.500 vaka bildirilmiştir.[27]

Kontamine gıda veya suyun tüketilmesini takiben *Salmonella* spp., öncelikli olarak distal ileum ve proksimal kolonda kolonize olur. Enfeksiyonun gelişebilmesi için gerekli minimal inokülüm miktarının yaklaşık 10^5–10^6 bakteri hücresi olduğu bildirilmektedir.[28] Bakteri, motilitesini sağlayan flagellaları aracılığıyla hem hareket eder hem de kemotaksis yoluyla hedef hücrelere, yani enterositlere yönelir.

Salmonella'ya bağlı gelişen gastroenterit tablosu, diğer patojenlerin neden olduğu gastroenteritlerden klinik olarak ayırt edilemez. Bu enfeksiyonun temel belirtileri arasında ishal, bulantı, kusma, ateş ve karın ağrısı yer alır. Alınan bakteri miktarı arttıkça ishalin şiddeti, hastalığın süresi ve kilo kaybı da genellikle artmaktadır.[29] Dışkı genellikle kan içermez. Ayrıca hastalarda halsizlik, yorgunluk, üşüme ve baş ağrısı gibi sistemik semptomlar da sık gözlemlenir. Bazı bireylerde çok hafif bulgularla sınırlı kalabilir ya da tamamen belirtisiz seyredebilir. Hastalık semptomları kontamine besin veya suya maruziyetten sonra genelde 8-72 saat içinde başlar. NTS gastroenteriti genellikle kendini sınırlayan bir tablodur. Ateş çoğunlukla 48 ile 72 saat içinde düzelir, diyare ise 4-10 gün içinde düzelmektedir. Akut enfeksiyonu takiben dışkı ile aralıklı bakteri saçılımı medyan olarak yaklaşık beş hafta sürebilir.[30]

Salmonella gastroenteritli bireylerin %5'inden daha azında bakteriyemi gelişmektedir.

Bakteriyemi sonucunda endokardit, mikotik anevrizma, visseral apse ve osteomiyelit gibi çeşitli barsak dışı komplikasyonlar oluşabilir.[31]

Tifo dışı *Salmonella* enfeksiyonları genellikle hafif seyretse de bazı durumlarda ciddi dehidratasyon nedeniyle hastaneye yatış gerekebilir; buna karşın ölüm vakaları nadirdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 19.000'in üzerinde hastaneye yatış ve yaklaşık 378 ölüm bu enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir.[7] Bu ölümlerin önemli bir kısmı, özellikle uzun süreli bakım merkezlerinde kalan yaşlı bireylerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (örneğin HIV/AIDS enfeksiyonu olanlar, kök hücre nakli yapılmış kişiler veya immünsüpresif tedavi alanlar) görülmektedir.[32]

Nontifoidal *Salmonella* gastroenteriti, özellikle ateş ile beraber gelen akut diyare vakalarında veya toplum kaynaklı salgınların görüldüğü durumlarda, ayırıcı tanıda sıklıkla düşünülmelidir. Kesin tanı, dışkı örneğinden *Salmonella* izole edilmesiyle konur. Ancak dışkı kültürü her vakada gerekli olmayabilir. Ciddi klinik tabloya sahip hastalar, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler ve komplikasyon riski taşıyan komorbid hastalık varlığında dışkı kültürü önerilmektedir. Ayrıca, hastaneye yatış gerektiren hastalar, endovasküler greft öyküsü olanlar ve 12 aydan küçük ya da 50 yaş üzeri bireylerde kan kültürü alınması önerilir.[33-34] Laboratuvar tanı süreci genellikle 48–72 saat sürer. Kültür yöntemleri antimikrobiyal direnç hakkında bilgi verirken, duyarlılık ve özgüllük oranları tam olarak bilinmemektedir. Multipleks PZR testleri de tanı için kullanılabilir. Bu moleküler yöntemler hızlı sonuç verme avantajına sahip olsa da antibiyotik duyarlılık bilgisi sunmamaları ve bazı klinik belirsizlikler nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir.

Genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Her hastada antibiyotik tedavisi gerekli değildir, tedavinin primer amacı sıvı kaybını ve elektrolit kaybını yerine koymaktır. Bazı hastalarda antibiyoterapi fayda sağlayabilir. Şu riskli gruplarda antibiyoterapi düşünülmelidir.

-Yenidoğanlar (<12 ay)[33]

-50 yaş üstü olup ateroskleroz şüphesi olanlar[34]

-İmmunsupresif hasta grubu[35,37]

-Takipsiz HIV ile yaşayan bireyler[38]

-Kalp kapağı anomalisi olanlar[34]

Tedavide kinolonlar, makrolidler, 3. kuşak sefalosporinler veya karbapenemler tercih edilebilir.

2.3.2.2. Enterik Ateş

Salmonella typhi ve *Salmonella paratyphi* neden olur. Enterik ateş, düşük ve orta gelirli ülkelerde yılda yaklaşık 21 milyon olguya ve yaklaşık 200.000 ölüme yol açan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir enfeksiyondur.[39]

Salmonella Typhi ile *Salmonella Paratyphi* A, B ve C'nin yayılımına bağlı olarak gelişen, ateş ve karın ağrısı ile seyreden ciddi sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu hastalığın kesin tanısı, *S. Typhi* veya *S. Paratyphi*'nin kandan, kemik iliğinden, başka steril vücut bölgelerinden, bağırsak sekresyonlarından ya da hastalığın ilk haftasının sonunda gövdede ortaya çıkabilen soluk somon renkli makülopapüler deri döküntülerinden (gül lekeleri) yapılan punch biyopsilerinden izole edilmesiyle konur.

Genellikle kalabalık, sanitasyonu yetersiz ve sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 400-500 arası enterik ateş vakası bildirilmektedir ve bu enfeksiyonların yaklaşık %80'inden *Salmonella Typhi* sorumludur.[40] Vakaların %80'inden fazlası, enterik ateşin endemik olduğu ülkelere, özellikle Güney-Orta Asya ülkelerine seyahat eden kişilerde görülmektedir; ancak ülke içinden vakalar da bildirilmektedir.

Etkenin kontamine su veya gıda ile alınmasını takiben, enterik ateş semptomları genellikle 7–14 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır.[41] Hastalık tablosu belirgin bir klinik özgüllük göstermemekte olup, düşük dereceli ateş, halsizlik ve kuru öksürük gibi hafif bulgularla sınırlı kalabileceği gibi; karın ağrısı, bilinç değişiklikleri ve multisistem komplikasyonları ile seyreden daha ağır formlar da gelişebilmektedir. Endemik bölgelerde hastalar sıklıkla nedeni belirlenemeyen, 3 günden uzun süredir devam eden ateş şikâyeti ile başvurur. Ateşe eşlik eden diğer belirtiler arasında iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, gevşek dışkılama, baş ağrısı, miyalji, letarji ve konvülsiyonlar sayılabilir.

Vakalarda yaklaşık %27 oranında komplikasyon geliştiği bildirilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında özellikle ileumda meydana gelen barsak perforasyonu başta olmak üzere ensefalopati, hepatit, sistit, piyelonefrit, miyokardit, endokardit, şok ve menenjit gibi klinik tablolar öne çıkmaktadır.[42] İntestinal perforasyon, yüksek mortalite riski nedeniyle dikkat çekici bir komplikasyondur.[43]

Enterik ateş, endemik bölgelerden gelen ya da bu bölgelerde bulunan ateşli hastalarda mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir enfeksiyon hastalığıdır. Özellikle üç günden uzun süren ve odağı bilinmeyen ateş durumlarında; karın ağrısı, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal şikâyetlerin eşlik etmesi klinik şüpheyi artırır. Tanıda en güvenilir yöntem kan kültürüdür; yeterli hacimde alınan kan örnekleriyle tanı şansı artar. Alternatif olarak dışkı kültürü yapılabilir.

Tanı çoğunlukla *S. Typhi* veya *S. Paratyphi*'nin kültürde gösterilmesiyle doğrulanır. Ancak kültürlerin düşük duyarlılığı ve uzun sürede sonuçlanması nedeniyle, özellikle kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde, tanı sıklıkla klinik bulgulara dayanılarak konur. Bu durumlarda, uzun süredir devam eden nedeni bilinmeyen ateş varlığında ampirik tedavi başlanması gerekebilir. Ancak, enterik ateşin özgül olmayan klinik tablosu nedeniyle, sadece semptomlara dayanarak konulan tanının doğruluk oranı genellikle düşüktür.

Komplikasyonu olmayan hastalar evde takip edilebilir. Tablo 2.3.2.2.1'de hastaneye yatış ve tedavi için alarm belirti ve bulguları özetlenmiştir.

Tablo 2.3.2.2.1: Enterik Ateşte Alarm Bulguları (41 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Hasta Grubu	**Alarm Bulguları**
Erişkin	- İlk muayenede qSOFA kriterlerinden en az ikisinin bulunması: • Mental durum değişikliği • Solunum sayısı ≥22/dk • Sistolik kan basıncı ≤100 mmHg
Çocuk	- Toksik hasta görünümü - Oral ilaç alamama - Sürekli kusma - Ciddi dehidratasyon bulguları - Batın distansiyonu - Sarılık - Uykuya meyil veya bilinç bulanıklığı - Gastrointestinal kanama - Hemodinamik şok bulguları - Nöbetler

Kısaltmalar: qSOFA: quick sequential organ failure assessment

Tedavisi NTS ile aynıdır.

2.3.3. *Shigella*

Shigella, dünya çapında sağlık sorunu olmaya devam eden gram negatif bir enteropatojendir. Son yıllarda moleküler teknolojilerin de gelişmesi ile patofizyolojisi daha çok anlaşılmaya başlanmıştır. 1898 yılında Dr. Kyisha Shiga tarafından tanımlanmıştır.[44] Keşfi üzerinden 100 yıldan fazla geçmesine rağmen halen binlerce insanın ölümüne neden olmaktadır.[45]

Basilli dizanteri, *Shigella* bakterilerinin neden olduğu önemli bir bağırsak enfeksiyonudur ve her yıl 200 milyondan fazla enfeksiyona ve yaklaşık 650.000 ölüme yol açmaktadır.[46] Özellikle kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde, *Shigella* türleri çocuklarda en sık görülen invaziv (kanlı) ishal etkenidir.[47]

İnkübasyon süresi 1-3 gün arasındadır.[48] Hastalık genellikle ateş, iştahsızlık ve halsizlik gibi sistemik semptomlarla başlar. Başlangıçta sulu özellikte olan dışkı zamanla kan ve mukus içerebilir. Tenezm sık görülen bir yakınmadır. Bulantı ve kusma ise çoğu hastada belirgin şekilde yoktur.

İmmunkompetan bireyler için kendini sınırlayan bir hastalıktır ve 7 günden uzun sürmesi beklenmez.

Shigella enfeksiyonları genellikle rektosigmoid kolon bölgesini etkiler ve çoğu zaman kendini sınırlayan kanlı diyare ile seyreder.

Sistemik komplikasyonlar arasında bakteriyemi, özellikle 5 yaş altı ve 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmekte olup, altta yatan hastalığı olanlarda mortalite oranı daha yüksektir.[49] Bakteriyemiye ateş, lökositoz, hipotermi, letarji ve ciddi dehidratasyon eşlik edebilir. HIV varlığı bakteriyemi gelişimini artırmaz; ancak eşlik ettiği durumlarda mortalite oranı yükselmektedir.[50]

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), Shiga toksini üreten *E. coli* infeksiyonlarıyla daha sık ilişkilendirilmekle birlikte, nadiren *S. dysenteriae* 1 enfeksiyonlarını takiben de gelişebilir. Ancak mevcut veriler, bu tür vakalarda antibiyotik tedavisinin HÜS riskini artırmadığını, hatta azaltabileceğini düşündürmektedir.[51]

Shigella enfeksiyonundan şüphelenilmesi, ilgili klinik belirtilerin (sulu veya kanlı ishal, karın ağrısı, tenesmus ve ateş) varlığında önem taşır. Bu belirtiler, epidemiyolojik bir maruziyetin (örneğin, yakın zamanda şigelloz geçiren bir kişiyle temas; aynı evde yaşama,

bakım kurumu sakini ya da cinsel partner olma gibi) ya da şigelloz salgınıyla ilişkili kontamine su veya gıdaya maruziyetin varlığında gelişebilir.

Dışkı örneğinin direkt mikroskobik incelemesinde lökosit ve eritrosit görülmesi de *Shigella* enfeksiyonu olasılığını artırır. *Shigella* tanısında tercih edilen yöntem dışkı kültürüdür, çünkü bu yöntemle elde edilen izolatlar üzerinde antibiyotik duyarlılık testleri yapılabilir. Moleküler dışkı panelleri çeşitli bakteriyel patojenleri saptayabilse de tanımlanan patojenlerin antibiyotik direnç profilleri hakkında bilgi vermez. Bu nedenle, moleküler yöntemlerle *Shigella* saptandığında, kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin tamamlayıcı olarak yapılması gereklidir. Shigella'nın dışkıda saptanması için çeşitli moleküler tanı yöntemleri (örneğin multipleks PZR panelleri) kullanılabilmektedir.[52]

Tüm *Shigella* izolatlarına antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır; bu testler uygun antibiyotik seçimini yönlendirdiği gibi, dirençli suşların toplum sağlığına yönelik oluşturduğu risklerin değerlendirilmesine de katkı sunar.

Tedavide dehidratasyonun düzeltilmesi çoğu hastada yeterlidir. Oral alımı olan hastalarda çoğunlukla ek tedavi gerekmez. Antibiyotik tedavisi gerekiyor ise artan direnç nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Özellikle immün yetmezliği olan, hastane yatışı gerektiren, ekstraintestinal komplikasyonları bulunan ve bakteriyemisi olan hastalarda antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Antibiyotik tedavisi, semptomları ortalama iki gün kadar azaltabilir ve patojen saçılım süresini dört haftadan iki ila beş güne indirebilir.[53]

Antibiyotik direnci riski düşük olan hastalarda florokinolonlar (örneğin siprofloksasin) uygun bir seçenektir. Ağır enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotikler (ertapenem, imipenem veya meropenem) tercih edilebilir.

Hafif olgularda 3 günlük tedavi yeterli olurken bakteriyemi durumunda 14 gün tedavi önerilir.

2.3.4. Diyare ile ilişkili patojenik *E. coli*

Escherichia coli, insan gastrointestinal sisteminin doğal florasında bulunan bir bakteridir ve dışkı kültürlerinde en sık izole edilen türlerden biridir. Ancak bazı *E. coli* suşları, ek genetik materyal edinmeleri sonucunda patojen hale gelebilir. Bu patojenler, en virülan enterik patojenler arasında yer almaktadır. Diyare ile ilişkili *E. coli* suşları, tüm dünyada gastroenteritin en sık görülen bakteriyel nedenleri arasında sayılmaktadır.

Diyare ilişkili olan *E. coli* klonları, belirgin patogenez, epidemiyoloji ve klinik özelliklere sahip patotiplere ayrılabilir. Bu patotiplerin neden olduğu ishal tabloları birbirinden farklıdır ve bu durum tanı, tedavi ve halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. Başlıca diyareye neden olan *E. coli* tipleri şunlardır:[54]

- **Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)**
- **Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)**
- **Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)**
- **Enteroagregatif *E. coli* (EAEC)**
- **Shiga-Toksin Üreten *E. coli* (STEC)**

2.3.4.1. Enteropatojenik *E. coli (EPEC)*

Enteropatojenik *Escherichia coli* (EPEC), ilk olarak 1945'te Birleşik Krallık'ta tanımlanmış olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bebek ve küçük çocuklarda yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir diyare etkenidir.[55]

EPEC enfeksiyonu çoğunlukla akut ishal ile seyreder. EPEC enfeksiyonunda bol sulu ishal, kusma ve düşük dereceli ateş sık görülen semptomlardır. Dışkıda lökosit genellikle nadiren saptanır.

Tanıda altın standart moleküler PZR testleridir.

Tedavide diğer diyare etkenlerinde olduğu gibi, EPEC enfeksiyonunun tedavisinde temel amaç dehidratasyonun önlenmesi ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. Hafif olgularda oral rehidrasyon yeterli olabilirken, ağır vakalarda parenteral sıvı tedavisi gerekebilmektedir.

2.3.4.2. Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)

Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC), en az bir enterotoksin türünü (ısıya duyarlı [LT] veya ısıya dirençli [ST] sentezleyen *E. coli* suşlarını tanımlar.[56] İlk olarak domuz yavrularında ciddi diyare tablolarına neden olduğu gözlemlenmiş, sonrasında insanlarda da benzer patojenik etkiler gösterdiği doğrulanmıştır.[57]

ETEC, ince bağırsak mukozasına tutunarak toksin üretimi yoluyla sekresyonu artırır ve non-inflamatuvar diyareye neden olur. LT ve ST toksinlerinin her biri bağırsak hücrelerinden su ve elektrolit salınımını tetikleyerek klinik tabloyu oluşturur. LT toksini hücre içi cAMP düzeyini artırarak klor ve bikarbonat sekresyonunu uyarırken sodyum emilimini azaltır; ST

ise guanilat siklaz-C reseptörünü aktive ederek benzer şekilde cGMP aracılığıyla sıvı-elektrolit dengesini bozar. Bu mekanizmalar, sulu diyareye neden olur.[54]

Hastalık genellikle ani başlangıçlıdır ve 14-50 saat gibi kısa bir inkübasyon süresine sahiptir.[58] Dışkı genellikle sulu olup, kan, mukus veya püy içermez; ateş ve kusma ise hastaların sadece küçük bir kısmında görülür. ETEC 'e bağlı ishal hafif ve kendini sınırlayıcı olabileceği gibi, bazı durumlarda koleraya benzer ciddi sıvı kaybı ile seyreden tablolar da gelişebilir.

Moleküler PZR paneller ile tanı konulur.

ETEC suşlarında artan antibiyotik direnci de önemli bir sorundur. Bu nedenle, ETEC enfeksiyonlarının tedavisinde temel yaklaşım hidrasyonun korunmasıdır.

Gelişmekte olan ülkelere seyahat eden kişilere de ishal durumunda yeterli sıvı alımının sağlanması gerektiği konusunda bilgi verilmelidir. Seyahat ishali şüphesi olan hastalarda, ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavisi ishal süresini kısaltabilir.[59] Günümüzde, geleneksel ajanlara karşı direnç artışı nedeniyle, fluorokinolonlar (örneğin siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin) sık tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır.

2.3.4.3. Enteroinvaziv *Escherichia coli (EIEC)*

EIEC (Enteroinvaziv *E. coli*) suşları, patogenez bakımından *Shigella* türleri ile oldukça benzerdir; her iki bakteri de kolonik epitel hücrelerine invazyon yeteneğine sahiptir. Bu nedenle *Shigella* ile beraber basilli dizanteri etkeni olan iki patojenden biridir.[60]

Enfeksiyonun ağır seyretmesi durumunda kolonik mukozada ülserasyon ve belirgin inflamatuvar yanıt gözlenebilir.[54]

EIEC enfeksiyonu genellikle sulu ishal ile kendini gösterir ve bu durum, ETEC enfeksiyonunda görülen sekretuvar ishalden klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Ancak, hastaların yalnızca küçük bir kısmında dizanteri sendromu gelişir. Bu sendrom; dışkıda kan, mukus ve lökosit varlığı, tenesmus ve ateş ile karakterizedir.

Literatürde bildirilen iki EIEC salgınında, enfekte bireylerin yalnızca %0 ve %7'sinde makroskopik kanlı dışkı gözlemlenmiştir. Bu veriler, EIEC enfeksiyonlarında belirgin dizanterik tablonun nadir görüldüğünü, hastalığın genellikle daha hafif seyirli olduğunu ortaya koymaktadır.[61]

Tanısı için moleküler PZR testleri kullanılabilir. Tedavisi semptomatiktir.

2.3.4.4. Enteroagregatif *Escherichia coli* (EAEC)

Enteroagregatif *Escherichia coli* (EAEC), hem kaynakları kısıtlı hem de gelişmiş bölgelerde farklı alt popülasyonlarda görülen akut ve kronik diyare vakalarından sorumlu bir etken olarak öne çıkmaktadır. Pediatrik persistan ishalin önemli sebeplerinden biridir.[62]

EAEC, genelde sulu ve sıklıkla uzamış ishal tablosuna yol açar; bu durum karın ağrısı, karında gurultu hissi ve düşük dereceli ateş ile ilişkili olabilir.

EAEC'nin sıklıkla semptomsuz olgulardan da izole edilebilmesi göz önüne alındığında, ishal vakasında EAEC izolasyonu, etkenin kesin olarak bu patojen olduğunu garanti etmez. Ancak başka bilinen bir patojen bulunmadığında veya EAEC özellikle persistan ishal vakalarında tekrarlayan biçimde izole ediliyorsa, etken patojenin EAEC olduğu kabul edilmelidir.[63]

Diğer kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlarda olduğu gibi, antibiyotik tedavisi kararı hasta bazında verilmelidir. Kullanılacak antibiyotiğin seçimi, enfeksiyonun edinildiği bölge ve yerel antimikrobiyal duyarlılık paternleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Dünyanın çoğu bölgesinde EAEC, kinolonlar, azitromisin ve rifaksimine duyarlıdır.[64] ABD'de erişkinlerde yapılan iki güncel çalışma, seyahat ishali tedavisinde 3 gün boyunca günde üç kez 200 mg rifaksimin kullanımıyla veya loperamid ile birlikte ya da tek başına 500 ya da 1000 mg tek doz azitromisin kullanımıyla yüksek başarı oranları göstermiştir.[65-66]

2.3.4.5. Shiga Toksin *Üreten Escherichia coli (STEC)*

1983 yılında Riley ve arkadaşları, şiddetli karın krampları, sulu ishalin ardından gelişen kanlı ishal ve düşük ateş ile karakterize hemorajik kolit (HC) vakalarını tanımlamış ve bu olguların dışkılarından nadiren izole edilen *Escherichia coli* O157:H7 serotipini bildirmiştir.[67] Shiga toksinleri 1 ve/veya 2'yi kodlayan genlere sahip *E. coli* suşları, Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) olarak adlandırılır ve önemli birer insan patojenidir. Bu suşlar, özellikle ağrılı kanlı ishal ve bazı durumlarda hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi ciddi klinik tablolarla ilişkilidir. STEC terimi moleküler bir tanım olmakla beraber her STEC ishale yol açmaz. İnsanlarda hastalığa yol açan suşlar genellikle enterohemorajik *E. coli* (EHEC) olarak adlandırılmaktadır. Bu terimler çoğu zaman birbirinin yerine kullanılmaktadır.[68]

HÜS, tümünde ortak bir patoloji olan trombotik mikroanjiyopati ile sonuçlanan heterojen bir hastalık grubudur. Klasik olarak non-immün mikroanjiyopatik hemolitik anemi,

trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği üçlüsü ile karakterizedir. En sık enfeksiyöz sebebi STEC'dir. Nadiren, Shiga toksini üreten diğer bakteriler de izole edilebilir; bunlar arasında *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* ve *Citrobacter* türleri yer almaktadır.[69]

HÜS gelişimi için risk faktörleri arasında 5 yaşın altında olmak, yüksek lökosit sayısı, belirli STEC suşları (O157:H7, O126 ve O104:H4) ve Stx2 üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon yer almaktadır.[69-70]

HÜS gelişimi açısından en yüksek risk, tüm *E. coli* O157:H7 suşları ile Shiga toksin 2 genini taşıyan O157 dışı STEC'lerde görülmektedir.[71]

Shiga toksin 2 genini taşıyan yüksek riskli STEC'ler, kanlı ishal ve HÜS gelişimi ile yakından ilişkilidir ve *E. coli* O157:H7 suşlarının neredeyse tamamı bu grupta yer almaktadır. Buna karşılık, yalnızca Shiga toksin 1 üreten düşük riskli STEC'ler genellikle kanlı ishale neden olmaz ve HÜS gelişme riski oldukça düşüktür.[72]

Yüksek riskli Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) enfeksiyonu, özellikle tüm *E. coli* O157:H7 suşları ve Shiga toksin 2 genini taşıyan O157 dışı STEC'ler, ateşin eşlik etmediği akut kanlı ishal ve belirgin karın ağrısı tablosu durumlarında akla gelmelidir.

Tanısı kültür veya moleküler PZR testleri ile konulabilir.

STEC enfeksiyonu şüphesinde antibiyotik kullanımı önerilmez. Eğer ampirik olarak başlandı ise kesilmelidir.[73] Antibiyotik kullanımı ile HÜS gelişme riski arasında doğrudan ilişki mevcuttur.[74]

2.3.6. *Campylobacter jejuni*

Campylobacter jejuni, uzun süredir bakteriyel gıda kaynaklı hastalıkların bir etkeni olarak bilinmektedir ve günümüzde hâlâ sanayileşmiş ülkelerde en yaygın bakteriyel gıda kaynaklı patojen olarak kalmıştır.[75]

Bu Gram-negatif, spiral şekilli bakterinin doğal rezervuarları, bağırsakları *C. jejuni*'nin yaşaması ve yayılması için uygun bir biyolojik ortam sağlayan yabani kuşlardır. Tavuklar doğumdan kısa süre sonra bu bakteriyle kolonize olur ve insan enfeksiyonlarının en önemli kaynağını oluştururlar.

Son yıllarda *Campylobacter* enteritinin inflamatuvar bağırsak hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır.[76]

Campylobacter enfeksiyonları; akut enterit, ekstraintestinal enfeksiyonlar (ör. bakteriyemi, apse, menenjit) ve postinfeksiyöz komplikasyonlar dahil geniş bir klinik spektrumda seyredebilir. Klinik tablo genellikle kendi kendini sınırlayan ve 5–7 gün içinde iyileşen bir seyir gösterir; olguların büyük çoğunluğunda antimikrobiyal tedaviye gerek kalmadan iyileşme olur. Ancak hastaların %5–10'unda başlangıç enfeksiyonundan sonra nüks görülebilir.[77]

Enfeksiyon belirtileri genellikle bakterinin alınmasından 2–5 gün sonra başlar ve kramplı ishal, akut karın ağrısı, sıklıkla ateş, bazen bulantı ve kusma ile karakterizedir. İshal genellikle 7 gün içinde kendiliğinden düzelir.

C. jejuni enfeksiyonu, Guillain-Barré sendromunun (GBS) en sık görülen bakteriyel etkeni olup, GBS olgularının yaklaşık üçte birinde nörolojik bulgular başlamadan önce bu enfeksiyonun geçirildiği bildirilmektedir. Ayrıca, geçirilmiş *Campylobacter* enfeksiyonu sonrasında olguların yaklaşık %2–5'inde reaktif artrit, yaklaşık üçte birinde ise irritabl barsak sendromu gelişebilmektedir.[78-79]

Campylobacter türleri, izolasyon ve tanımlama sürecinde zor üreyen ve özel koşullar gerektiren bakterilerdir. Günümüzde, bu enfeksiyonların laboratuvar tanısına ilişkin standartlaştırılmış "en iyi uygulama" kılavuzları bulunmamaktadır. Klinik tanıda başlıca üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar kültür, moleküler PZR testleri ve dışkıda antijen testleridir.[80]

Çoğu vakada destek tedavisi yeterlidir.

2.3.7. *Clostiridioides (Clostridium) difficile*

Clostridium difficile (C. difficile), gram pozitif, spor oluşturan, anaerob bir basildir. İnsan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde ve çevresel ortamlarda yaygın olarak bulunur. Son on yılda, *C. difficile* enfeksiyonlarının insidansı ve şiddeti dünya genelinde artış göstermiş ve bu enfeksiyon, en yaygın hastane kaynaklı enfeksiyonlardan biri haline gelmiştir.[81] Bulaş, fekal-oral yolla gerçekleşir; en önemli risk faktörleri arasında antibiyotik kullanımı, ileri yaş ve hastane ya da bakım evi gibi kurumlarda kalış öne çıkar.

Clostridium difficile enfeksiyonuna (CDI) karşı başlıca koruyucu bariyer, sağlıklı intestinal mikrobiyotadır. Enfeksiyon genellikle çevresel koşullara dirençli sporların fekal-oral yolla iletimi ile başlar. Bağırsak ortamına ulaşan sporların olgunlaşması için safra asitleri önemli rol oynar.[82]

Klinik tablo oldukça geniş bir spektrumda seyredebilir; asemptomatik taşıyıcılıktan hafif-orta şiddette diyareye, hatta ölümle sonuçlanabilen yaşamı tehdit eden kolit formlarına kadar değişebilir. En sık bulgu günde 3 veya daha fazla olan sulu diyare tablosudur. Tanı genellikle dışkıda *C. difficile* toksinlerinin doğrudan saptanmasına dayanır ve en yaygın kullanılan yöntem enzim immunoassay (EIA) testidir. Genellikle moleküler PZR testi ile beraber yapılır. Ancak günümüzde hiçbir test, tek başına *C. difficile* enfeksiyonunu güvenilir şekilde doğrulamada yeterli değildir.

Semptomu olan ve EIA veya moleküler PZR testi pozitif olan hastalara tedavi verilmelidir. Tedavi hastalığın ciddiyetine göre değişir.

CDI ikiye ayrılır.[83]

1) Non Fulminant

- Hafif/Orta CDI: Lökosit sayısı ≤15.000 hücre/µL ve serum kreatinin <1,5 mg/dL (veya başlangıç kreatinin düzeyine göre <%50 artış).
- Ağır CDI: Lökosit sayısı>15.000 hücre/µL ve/veya serum kreatinin ≥1,5 mg/dL (veya başlangıç kreatinin düzeyine göre ≥%50 artış)

2) Fulminan kolit

Hipotansiyon veya şok, ileus ya da megakolon varlığında

Hastalığın özelliğine göre önerilen tedavi türleri Tablo 2.3.7.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3.7.1: *C. difficile* tedavi önerileri (83 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Klinik Tanım	**Destekleyici Klinik Bulgular**	**Önerilen Tedavi**	**Öneri Gücü / Kanıt Kalitesi**
İlk epizot, hafif/orta	Lökositoz (WBC ≤15.000 hücre/µL) ve serum kreatinin <1,5 mg/dL	• Vankomisin (VAN) 125 mg, günde 4 kez, 10 gün süreyle **VEYA** • Fidaksomisin (FDX) 200 mg, günde 2 kez, 10 gün süreyle • Alternatif: Metronidazol 500 mg, günde 3 kez, 10 gün (sadece diğer ajanlar mevcut değilse)	• Güçlü / Yüksek • Güçlü / Yüksek • Zayıf / Yüksek

İlk epizot, ağır	Lökositoz (WBC ≥15.000 hücre/µL) veya serum kreatinin >1,5 mg/dL	• Vankomisin 125 mg, günde 4 kez, 10 gün süreyle **VEYA** • Fidaksomisin 200 mg, günde 2 kez, 10 gün süreyle	• Güçlü / Yüksek
İlk epizot, fulminan	Hipotansiyon veya şok, ileus, megakolon	• Vankomisin 500 mg, günde 4 kez, oral veya nazogastrik tüp ile • Eğer ileus varsa, rektal yolla VAN eklenebilir • Metronidazol 500 mg IV, 8 saatte bir, oral/ rektal VAN ile birlikte uygulanmalı (özellikle ileus varlığında)	• Güçlü / Orta (oral VAN) • Zayıf / Düşük (rektal VAN) • Güçlü / Orta (IV metronidazol)
İlk nüks		• Eğer ilk epizotta metronidazol kullanıldıysa: VAN 125 mg, günde 4 kez, 10 gün • Eğer ilk epizotta standart VAN rejimi kullanıldıysa: Uzatılmış ve aralıklı VAN rejimi (örn. 125 mg 4x/gün 10–14 gün, ardından 1 hafta 2x/gün, ardından 1 hafta 1x/gün, ardından 2–3 günde bir, 2–8 hafta boyunca) • Eğer ilk epizotta VAN kullanıldıysa: Fidaksomisin 200 mg, günde 2 kez, 10 gün	• Zayıf / Düşük • Zayıf / Düşük • Zayıf / Orta

İkinci veya sonraki nüksler		• Uzatılmış ve aralıklı VAN rejimi **VEYA** • VAN 125 mg, günde 4 kez, 10 gün → ardından rifaksimin 400 mg, günde 3 kez, 20 gün • Fidaksomisin 200 mg, günde 2 kez, 10 gün • Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT)	• Zayıf / Düşük • Zayıf / Düşük • Zayıf / Düşük • Güçlü / Orta

Kısaltmalar: VAN: Vankomisin, WBC: Beyaz kan hücresi, FDX: Fidaksomisin, FMT: Fekal mikrobiyata transplantasyonu

2.4 Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği, serum kreatinin düzeyinde hızlı bir artış, idrar çıkışında azalma veya her ikisinin birlikte görülmesi ile tanımlanmaktadır. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %10–15'inde ABY gelişirken, yoğun bakım ünitelerinde bu oranın %50'nin üzerine çıktığı bildirilmiştir. Uluslararası konsensus kriterleri ilk olarak Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) tarafından tanımlanmış, ardından Acute Kidney Injury Network (AKI Network) tarafından revize edilmiş ve son olarak Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından güncellenmiştir. Bu standart kriterlerin kullanılmasıyla birlikte artık ABY'nin insidans ve prevalansına ilişkin tahminler yapılabilmekte ve merkezler arası sonuç karşılaştırmaları mümkün hale gelmektedir. [84]

Tablo 2.4.1: KDIGO 2012 Kriterlerine Göre Böbrek Hasarı[85]

Durum	Zaman	Fonksiyonel Değişiklik	Yapısal Hasar
Akut Böbrek Yetmezliği	≤7 gün	Kreatinin ≥ bazal değerin 1,5 katı **veya** herhangi bir 48 saat içinde ≥0,3 mg/dL artış İdrar çıkışı <0,5 mL/kg ≥6 saat	Tanımlanmamış
Akut Böbrek Hastalığı	>7 gün, <90 gün	Kreatinin ≥ bazal değerin 1,5 katı **veya** herhangi bir	Böbrek hasarı mevcut

		48 saat içinde ≥0,3 mg/dL artış eGFR < 90 mL/dk (hasar belirteci ile) eGFR < 60 mL/dk/1,73 m²	
Kronik Böbrek Hastalığı	≥ 90 gün		eGFR < 90 mL/dk (hasar belirteci ile) eGFR < 60 mL/dk/1,73 m²

Kısaltmalar: eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Akut böbrek yetmezliği 3 ana kategoriye ayrılır. Bunlar prerenal, renal ve postrenal olarak adlandırılır.

Tablo 2.4.2 ABY sınıflandırması ve olası nedenleri (86 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Kategori	**Anormal Durum**	**Olası Nedenler**
Prerenal	Gerçek hacim kaybı	Hemoraji, yetersiz oral alım, gastrointestinal kayıplar (kusma, ishal), üçüncü boşluk kayıpları (pankreatit, peritonit, yanıklar), renal kayıplar (aşırı diürez), deri veya solunum yolu ile kayıplar
	Bozulmuş kardiyopulmoner fonksiyonlar	Konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal tamponad, pulmoner tromboemboli
	Azalmış vasküler direnç	Sistemik vazodilatasyon, sepsis, nörojenik şok, anafilaksi, hepatorenal sendrom
	İntrarenal hemodinamik değişiklikler	İlaçlar (NSAİİ, RAS blokerleri, kalsinörin inhibitörleri), hiperkalsemi
İntrensek(Renal)	Tübüler Hasar	Renal iskemi, nefrotoksinler **Endojen:** Miyoglobin, hemoglobin, tümör lizis sendromu **Eksojen:** İlaçlar (örn. kontrast maddeler)
	Glomerüler Hasar	Akut glomerülonefrit, vaskülit, malign hipertansiyon, trombotik mikroanjiyopatiler

	İnterstisyel Hasar	Enfeksiyonlar (bakteriyel veya viral), ilaçlar (antibiyotikler, NSAİİ)
	Vasküler Hasar	Renal arter/ven trombozu, vaskülit (poliarteritis nodoza), aterombolizm
Postrenal	İntrarenal obstrüksiyon	Nefrolitiazis
	Ekstrarenal obstrüksiyon	Benign prostat hipertrofisi, üreterolitiazis, prostat/mesane/rektum/serviks kanseri, akut nörojenik mesane, üretral darlık veya pıhtılaşma, retroperitoneal fibrozis, renal papiller nekroz

Kısaltmalar: NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, RAS: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, Kİ: Kalsinörin inhibitörleri.

2.5 Gastroenterit ve Akut Böbrek Yetmezliği Arasındaki İlişki

Gastroenterit, yalnızca gastrointestinal semptomlarla sınırlı kalmayıp, ciddi sistemik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Bu komplikasyonlardan biri de ABY'dir. Özellikle şiddetli ishal ve kusmaya bağlı olarak gelişen sıvı-elektrolit kaybı, hipovolemiye ve buna bağlı prerenal böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bununla birlikte, bazı enteropatojenlerin direkt veya indirekt mekanizmalarla böbrekleri etkileyerek ABY'ye neden olabileceği bilinmektedir.

Gastroenterite bağlı gelişen ABY, iki temel mekanizma aracılığıyla ortaya çıkar:

2.5.1. Prerenal Etki – Hipovolemi

Şiddetli kusma ve ishal sonucu ciddi sıvı ve elektrolit kaybı olur; bu azotemiye ve prerenal ABY'ye neden olabilir.

EPEC özellikle çocuklarda patojenik etkisi ön planda olsa da erişkinlerde de ishal etkeni olabilir. EPEC, bağırsak mukozasında "attaching and effacing" lezyonları oluşturarak intestinal epitelin bütünlüğünü bozar. Şiddetli sıvı kaybı yoluyla prerenal ABY'ye neden olabilir. Ayrıca intestinal mukozadaki bozulma ile sistemik inflamasyon tetiklenebilir.[87]

ETEC, enterotoksin üretimi ile sekresyonel ishale neden olur. Özellikle turist ishallerinde sık rastlanır. İshal yoluyla gelişen ciddi volüm kaybı ve elektrolit dengesizlikleri prerenal ABY'ye neden olabilir.

Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen ve genellikle yaşlı hastalarda görülen *C. difficile* enfeksiyonu, toksin üretimiyle kolite ve yoğun sıvı-elektrolit kaybına yol açarak ABY gelişimine neden olabilir.

Norovirüs: Özellikle huzurevi, gemi gibi kapalı topluluklarda salgınlara yol açan bu virüs, yoğun kusma ve ishal ile sıvı kaybına bağlı olarak prerenal ABY'ye neden olabilir. Özellikle yaşlı ve komorbid bireylerde risk artar.

Shigella spp., Campylobacter spp., Rotavirüs ve *Giardia intestinalis* gibi diğer enteropatojenler de sıvı kaybı ve nadiren sistemik inflamatuvar yanıtla ABY'ye neden olabilir.

2.5.2.İntrarenal Etki

- **Toksin Hasarı ve HÜS:** STEC enfeksiyonlarında gelişen hemolitik üremik sendrom, glomerüler endotel hücrelerine bağlanarak hücre ölümünü ve mikrovasküler hasarı tetikler. Bu süreç mikrotrombotik olaylara neden olarak intrarenal ABYgelişimine yol açar.[88]
- **Sistemik İnflamasyon ve Rhabdomyoliz:** *Salmonella* gastroenteriti geçiren hastalarda sistemik inflamasyon, sepsis ve endotoksin aracılı vasküler disregülasyon böbrek perfüzyonunu azaltarak akut tübüler nekroza neden olabilir. Rhabdomyoliz nadir görülse de ciddi renal hasara yol açabilir.[89]

2.6 Moleküler Gastrointestinal Panel Testleri: FilmArray ve QIAstat-Dx Sistemleri

Moleküler gastrointestinal panel testleri, enfeksiyöz gastroenterit etkenlerinin hızlı, hassas ve eşzamanlı tespiti açısından klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında önemli bir yer edinmiştir. Bu testler özellikle karmaşık klinik tabloların açıklığa kavuşturulmasında, izolasyon kararlarının erken verilmesinde ve antibiyotik kullanımının yönlendirilmesinde faydalıdır.

2.6.1 FilmArray GI Panel (Biofire Diagnostics, Salt Lake City, UT, USA)

Bu sistem, 22 farklı viral, bakteriyel ve parazitik enteropatojeni yaklaşık 1 saat içinde tespit edebilen tam otomatik bir multipleks PZR sistemidir. Numune hazırlama, amplifikasyon, deteksiyon ve analiz süreçleri tek bir kartuşta gerçekleştirilir. FilmArray GI

Panel; *Salmonella spp., Shigella*/Enteroinvasive *E. coli, Campylobacter spp., C. difficile* toksin A/B, EPEC, ETEC, STEC, Norovirüs GI/GII, Rotavirüs A gibi sık görülen patojenleri içermektedir.[90]

2.6.2 QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel 1 ve 2(QIAGEN, Hilden, Germany)

QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel 1, 24 farklı patojeni tanımlayan paneldir. QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel 2 ise dışkı örneklerinde 17 farklı hedef patojeni tanımlayabilen, yeni geliştirilmiş, multipleks PZR tabanlı panel test platformudur. Bu panelde dört virüs, sekiz bakteri (STEC içinde *E. coli O157* serogrubunun saptanması dahil) ve dört parazit türü olmak üzere toplam 17 hedef raporlanmıştır. Panelin hedef patojenleri şunlardır: Adenovirüs F40/F41, Astrovirüs, Norovirüs GI/GII, Rotavirüs A, *Campylobacter (C. jejuni, C. coli, C. upsaliensis)*, *Shigella*/EIEC, EPEC, ETEC, *Plesiomonas shigelloides, Salmonella spp.,* STEC stx1/stx2 (STEC içinde *E. coli O157* serogrubunun tanımlanması dahil), *Yersinia enterocolitica, Cryptosporidium, Cyclospora cayetanensis, Entamoeba histolytica ve Giardia lamblia.*[91]

Bu testlerin her ikisi de geleneksel kültür ve mikroskopi yöntemlerine kıyasla çok daha kısa sürede sonuç vererek, klinik kararların hızlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca geniş etken yelpazesi sayesinde çoklu enfeksiyonların ortaya çıkarılmasında da etkili rol oynamaktadırlar.

2.7 Moleküler Tanı Panellerinin Gastroenteritteki Rolü ve Klinik Katkısı

Moleküler tanı panelleri, özellikle FilmArray ve QIAstat-Dx gibi multipleks PZR temelli sistemlerle, gastroenterit etkenlerinin hızlı ve doğru şekilde saptanmasını sağlar. Bu paneller, çok sayıda viral, bakteriyel ve paraziter patojeni tek testte saptayabilmeleri nedeniyle özellikle acil servisler ve yoğun bakım gibi hızlı tanı gerektiren alanlarda büyük önem taşır.

Multipleks PZR paneller, geleneksel kültür yöntemlerine göre daha kısa sürede sonuç verir (genellikle 1–2 saat içinde) ve çok daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Özellikle klinik tablonun belirsiz olduğu durumlarda ya da antibiyotik başlanmadan önce tanının netleştirilmesinin önemli olduğu vakalarda klinik kararı doğrudan etkileyebilir. Çalışmalar, bu panellerin kullanımıyla gereksiz antibiyotik kullanımının azaldığını ve sağlık sisteminde toplam maliyetlerin azaldığını göstermiştir.[92]

Multipleks PZR testleri, hızlı sonuç verme süresine sahip olup klinisyenlerin, çeşitli gastrointestinal enfeksiyonların sıklıkla birbirine benzer klinik tablolar oluşturduğu gerçeğini göz önünde bulundurarak, sendrom temelli testler yapmasına olanak tanımaktadır.[93-94]

Multipleks panellerle saptanan birçok patojen antimikrobiyal tedaviye yanıt vermektedir.[95] Bu sistemlerin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Örneğin, tespit edilen patojenin gerçekten hastalık yapıcı olup olmadığını belirlemek için klinik korelasyon şarttır. Ayrıca, bazı testler kolonizasyonu da tespit edebilir ve bu durum gereksiz tedavilere yol açabilir. Bununla birlikte, multipleks panellerin klinik yönetimi hızlandırdığı, doğru tanı oranını artırdığı ve izolasyon önlemlerinin daha etkin alınmasını sağladığı bildirilmektedir.

Günümüzde bu sistemlerin yanı sıra, daha konservatif yöntemler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında dışkı kültürü, mikroskobik inceleme ve antijen testleri yer almaktadır. Ancak bu geleneksel yöntemler genellikle daha uzun sürede sonuç verir ve daha düşük duyarlılığa sahiptir. Moleküler panellerin yaygınlaşması, bu eski yöntemlerin sınırlılıklarını önemli ölçüde azaltmış ve klinik yönetimde hızlı karar alma süreçlerini kolaylaştırmıştır.[96-97]

Biz de çalışmamızda gastroenterit ile başvurmuş ABY gelişen hastalarda her iki panel kullanılarak saptanan etken ile ABY ilişkisini araştırmayı amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu ve Dizaynı

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. 2020 ile 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı kalma kriterlerini karşılayan hastalar çalışma kapsamına alındı.

3.1.a. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü
- Gastrointestinal panel sonucunda en az bir etken mikroorganizma saptanmış olanlar

3.1.b Dışlama Kriterleri

- Verilerine ulaşılamayan hastalar

3.2 Verilerin Toplanması

Halihazırda herhangi bir nedenden dolayı 2020 Ocak ve 2025 Ocak tarihleri arasında gastrointestinal moleküler PZR testi yapılan hastalar tarandı ve uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik bilgiler, klinik özellikler, eşlik eden komorbiditeler, laboratuvar parametreleri ve tanısal test sonuçları hastane otomasyon sistemi

ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Moleküler gastrointestinal panel sonuçları, kullanılan cihazlara (FilmArray GI Panel veya QIAstat-Dx GI Panel) göre kaydedildi. Her hastanın dışkı örneği yalnızca tek bir cihaz ile çalışıldığından cihazlar arasında doğrudan karşılaştırma yapılmamıştır; pozitiflikler cihaz bazlı olarak ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm parametreler için standart formlar oluşturuldu ve veriler elektronik tabloya aktarılırken hasta kimlik bilgileri gizlendi. Eksik verisi bulunan hastalar için dosya ve laboratuvar kayıtları yeniden tarandı; buna rağmen ulaşılamayan veriler analiz dışında bırakıldı.

3.3 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Karar No: KÜ GOKAEK-2025/02.19 Proje No: 2025/33 ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur.

3.4 İstatiktiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modeli kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

Ocak 2020 ve Ocak 2025 tarihleri arasında hastanemize başvuran toplam 164 hasta çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1.1 Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri

Özellikler	Toplam kohort (n=164)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	95 (57.9)
Kadın	69 (42.1)
Yaş, yıl, ortanca (IQR)	53.5 (39-67)
≥65 yaş, n (%)	51 (31.1)
<65 yaş, n (%)	113 (68.9)
Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hasta, n (%)	76 (46.3)
Ayaktan tedavi edilen hasta, n (%)	88 (53.7)
Komorbitideler, n (%)	
DM	28 (17.1)
KBY	16 (9.8)
HT	29 (17.7)
Siroz	1 (0.6)
Konjestif Kalp Yetmezliği	3 (1.8)
Romatolojik Hastalık	9 (5.5)
Solid Organ Malignitesi	28 (17.1)
Hematolojik Malignite	21 (12.8)
İmmunsupresif İlaç Kullanan Hasta, n (%)	25 (15.2)
Başvuruda laboratuvar parametreleri, ortanca (IQR)	
WBC ($\times 10^3/\mu L$)	7.87 (5.78 - 11.46)
Hemoglobin (g/dl)	12.50 (10.20 - 14.20)
Platelet ($x10^3/\mu L$)	232.00 (137.50 - 287.00)
Bazal Kreatinin (mg/dl)	0.80 (0.70 - 1.10)
Kreatinin (mg/dl)	1.16 (0.77 - 2.75)
BUN (mg/dl)	22.54 (13.33 - 43.87)
Üre(mg/dl)	48.80 (28.35 - 92.06)
Bazal GFR (mL/dk/1,73 m^2)	90.00 (70.00 - 100.00)
GFR (mL/dk/1,73 m^2)	60.99 (20.96 - 103.92)
Ca^+ (mg/dL)	8.85 (7.98 - 9.40)
Na^+ (mmol/L)	137.50 (134.00 - 140.00)
K^+ (mmol/L)	4.19 (3.79 - 4.55)
P (mg/dL)	3.52 (3.07 - 4.15)
Mg^{2+} (mg/dL)	2.01 (1.85 - 2.24)

CRP (mg/L)	35.50 (5.00 - 138.25)
Klinik Belirtiler	
İshal sayısı, n (%)	
<5 /gün	116 (70.7)
5-10/gün	34 (20.7)
>10/ gün	14 (8.5)
Kusma, n (%)	24 (14.6)

Kısaltmalar: DM: Diyabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, HT: Hipertansiyon, WBC: Beyaz kan hücresi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Ca^{+}: Kalsiyum, Na^{+} : Sodyum, K^{+}: Potasyum, P: Fosfor, Mg^{2+}: Magnezyum, CRP: C reaktif protein

Çalışmaya toplam 164 hasta dahil edildi. Hastaların %57,9'u erkek (n=95) ve %42,1'i kadın (n=69) idi. Ortanca yaş 53,5 (IQR: 39–67) yıl olup, hastaların %31,1'i 65 yaş ve üzerindeydi. Olguların %46,3'ü (n=76) hastaneye yatırılarak, %53,7'si (n=88) ise ayaktan tedavi edilmiştir.

Komorbiditeler incelendiğinde; en sık diyabetes mellitus (%17,1), hipertansiyon (%17,7) ve solid organ malignitesi (%17,1) izlendi. Kronik böbrek yetmezliği %9,8, hematolojik malignite %12,8, immünsüpresif ilaç kullanımı %15,2 oranında saptanmıştır. Daha nadir olarak romatolojik hastalık (%5,5), konjestif kalp yetmezliği (%1,8) ve siroz (%0,6) gözlenmiştir.

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; ortanca lökosit sayısı $7,87\times10^{3}/\mu L$ (IQR: 5,78–11,46), hemoglobin düzeyi 12,5 g/dL (IQR: 10,2–14,2) ve trombosit sayısı $232\times10^{3}/\mu L$ (IQR: 137,5–287) idi. Ortanca kreatinin 1,16 mg/dL (IQR: 0,77–2,75), BUN 22,54 mg/dL (IQR: 13,33–43,87) ve üre 48,8 mg/dL (IQR: 28,35–92,06) olarak bulundu. GFR değerleri ise bazal 90 mL/dk/1,73 m^2 (IQR: 70–100) iken başvuru sırasında 60,99 mL/dk/1,73 m^2 (IQR: 20,96–103,92) olarak saptandı. Elektrolit değerleri incelendiğinde; ortanca Na^{+} 137,5 mmol/L, K^{+} 4,19 mmol/L, Ca^{2+} 8,85 mg/dL, P 3,52 mg/dL ve Mg^{2+} 2,01 mg/dL idi. CRP düzeyleri geniş dağılım göstermekte olup ortanca 35,5 mg/L (IQR: 5–138,25) olarak bulundu.

Klinik semptomlar değerlendirildiğinde; hastaların %70,7'sinde 5'ten az sayıda ishal, %29,3'ünde 5'ten fazla ishal epizodu mevcuttu. Kusma oranı ise %14,6 olarak saptandı.

Akut böbrek yetmezliği gelişen 73 hasta (44.5%) gelişmeyen 91 hasta mevcuttu. ABY gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması Tablo 4.1.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.2 ABY gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

	ABY var (n=73)	**ABY yok (n=91)**	**p**
Cinsiyet, n (%)			0.428
Kadın	28 (38.4)	41 (45.1)	
Erkek	45 (61.6)	50 (54.9)	
Yaş, yıl, median (IQR)	61 (48.5-69)	46 (35 – 63)	**0.001**
≥65 yaş, n (%)	34 (46.6)	17 (18.7)	**0.001**
Komorbitiditeler, n (%)			
DM	16 (21.9)	12 (13.2)	0.205
KBY	14 (19.2)	2 (2.2)	**0.001**
HT	17 (23.3)	12 (13.2)	0.139
Romatolojik hastalık	1 (1.4)	8 (8.8)	**0.044**
Solid organ malignitesi	20 (27.4)	8 (8.8)	**0.003**
Hematolojik malignite	10 (13.7)	5 (5.5)	0.124
İmmunsupresif kullananlar, n (%)	6 (8.2)	19 (20.9)	**0.043**
Başvuruda laboratuvar parametreleri, ortanca (IQR)			
WBC ($\times 10^3/\mu L$)	8.40 (5.64 - 16.27)	7.26 (5.86 - 9.92)	0.160
Hemoglobin (g/dl)	11.10 (9.25 - 13.25)	13.60 (11.20 - 14.80)	**0.001**
Platelet ($x10^3/\mu L$)	160 (87-257)	265 (190 - 312)	**0.001**
Bazal Kreatinin (mg/dl)	1.00 (0.70 - 1.35)	0.70 (0.60 - 0.80)	**0.001**
Kreatinin (mg/dl)	2.83 (1.86 - 4.20)	0.79 (0.66 - 0.93)	**0.001**
BUN (mg/dl)	44.90 (35.00 - 71.64)	14.02 (10.16 - 17.19)	**0.001**
Üre (mg/dl)	95.60 (67.30 - 153.30)	29.70 (21.87 - 36.75)	**0.001**
Bazal GFR(mL/dk/1,73 m^2)	70 (50 - 90)	100 (90 - 110)	**0.001**
GFR (mL/dk/1,73 m^2)	20.00 (12.62 - 35.60)	103.3 (86.16 - 115)	**0.001**
Ca^+(mg/dL)	8.18 (7.69 - 8.98)	9.19 (8.80 - 9.62)	**0.001**
Na^+(mmol/L)	135 (131.50 - 138)	139 (137 - 141)	**0.001**
K^+(mmol/L)	4.11 (3.49 - 4.63)	4.26 (3.95 - 4.53)	0.067
P (mg/dL)	4.07 (3.26 - 5.24)	3.22 (2.98 - 3.71)	**0.001**
Mg^{2+} (mg/dL)	1.94 (1.67 - 2.28)	2.07 (1.92 - 2.23)	0.146
CRP (mg/L)	131 (32 - 228.5)	10 (2 - 53.50)	**0.001**

Kusma, n (%)	21 (21.8)	3 (3.3)	**0.001**
İshal, n (%)			**0.006**
<5	43 (58.9)[a]	73 (80.2)[b]	
5-10	23 (31.5)[a]	11 (12.1)[b]	
>10	7(9.6)[a]	7(7.7)[a]	
Direk bakıda lökosit, n (%)	10 (14.9)	3 (3.5)	**0.028**
Dışkı kültürü üreme, n (%)	13 (18.1)	3 (3.5)	**0.006**

Sayısal parametreler Mann – Whitney U testi, kategorik parametreler Ki kare testi ile karşılaştırılmıştır.
Aynı satırdaki farklı üst simge harfler, istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir.
Kısaltmalar: DM: Diyabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, HT: Hipertansiyon, WBC: Beyaz kan hücresi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Ca^{+}: Kalsiyum, Na^{+} : Sodyum, K^{+}: Potasyum, P: Fosfor, Mg^{2+}: Magnezyum, CRP: C reaktif protein

Çalışmada akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişen 73 hasta ile ABY gelişmeyen 91 hasta karşılaştırıldığında, ABY grubunda ortanca yaş anlamlı olarak daha yüksek bulundu [61 (IQR: 48,5–69) yıla karşılık 46 (IQR: 35–63) yıl; p=0,001]. Benzer şekilde, ≥65 yaş olanların oranı ABY grubunda %46,6 iken, ABY olmayan grupta %18,7 idi (p=0,001).

Komorbiditeler incelendiğinde; kronik böbrek yetmezliği (p=0,001) ve solid organ malignitesi (p=0,003) ABY grubunda anlamlı olarak daha sık görüldü. Romatolojik hastalıklar (p=0,044) ve immünsüpresif ilaç kullanımı (p=0,043) ise ABY gelişmeyen grupta daha yüksek oranlarda izlendi.

Laboratuvar parametrelerinde ABY gelişenlerde hemoglobin, trombosit, sodyum, kalsiyum, magnezyum ve GFR değerleri daha düşük; kreatinin, BUN, üre, fosfor ve CRP değerleri ise belirgin şekilde daha yüksek saptandı (tümünde p=0,001, Mg hariç). Lökosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,160).

Klinik belirtiler açısından, kusma ABY grubunda %21,8 oranında iken, ABY olmayanlarda %3,3 idi (p=0,001). Ayrıca, günde 5-10 ishal epizodu bildiren hasta oranı ABY grubunda %31,5, ABY olmayanlarda ise %12,1 idi (p=0,006). ABY gelişen grupta ishal sıklığı 5-10/gün olma oranı anlamlı olarak daha yüksekti.

Mikrobiyolojik bulgular değerlendirildiğinde dışkı direkt bakısında lökosit varlığı (p=0,028) ve dışkı kültüründe üreme (p=0,006) ABY grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tüm hastalara multipleks PZR testi yapılmıştı. 91 hastada Filmarrray, 73 hastada QIAstatDx 1 veya 2 kullanılmıştı. Hastalarda etkenlerin dağılımı Tablo 4.1.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1.3 ABY gelişen ve gelişmeyen gruplarda etken dağılımları

Etken, n (%)	**ABY VAR**	**ABY YOK**	**p**
Salmonella	17 (23.3)	6 (6.6)	**0.005**[a]
Rotavirüs	2 (2.7)	5 (5.5)	0.463
EAEC	11 (15.1)	19 (20.9)	0.451
EPEC	17 (23.3)	30 (33.0)	0.235
ETEC	3 (4.1)	4 (4.4)	1
C. Difficile	13 (17.8)	6 (6.6)	**0.047**
STEC	9 (12.3)	4 (4.4)	0.115
Campylobacter	9 (12.3)	10 (11.0)	0.983
Norovirüs	4 (5.5)	10 (11.0)	0.330
Diğer etkenler	5 (6.8)	4 (4.4)	0.513

Kısaltmalar: EAEC: Enteroagregatif E.coli, EPEC: Enteropatojenik E.coli, ETEC: Enterotoksijenik E.coli
a: Ki kare testi

Etkenlerin dağılımı incelendiğinde, ABY gelişen grupta *Salmonella* (%23,3) ve *C. difficile* (%17,8) anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla p=0,005 ve p=0,047). Diğer patojenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. EPEC, EAEC ve *Campylobacter* her iki grupta da en sık izole edilen etkenler arasında yer aldı. Norovirüs, STEC ve rotavirüs dağılımında ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

ABY gelişen grupta ABY gelişimini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4.1.4 ABY gelişen grupta gelişimi etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi

	Univariate Analysis		**Multivariate Analysis**	
	OR (95% CI)	**p**	**aOR (95% CI)**	**p**
Yaş				
<65(R)	1.0	-	1.0	-
>65	3.79 (1.88-7.63)	**0.001**	3.72(1.7-8.1)	**0.001**
Solid Organ Malignitesi				
Yes	3.91 (1.60-9.52)	**0.003**	2.82 (1.03-7.71)	**0.043**
No (R)	1.0	**-**	1.0	-
İshal Pasaj Sıklığı				
<5 (R)	1.0	**-**	1.0	**-**
5-10	3.55 (1.57-7.99)	**0.002**	3.87 (1.55-9.63)	**0.004**
>10	1.69 (0.55-5.16)	0.351	2.64 (0.78-8.88)	0.115
Salmonella				
Yes	4.30 (1.59-11.57)	**0.004**	5.79 (1.96-17.09)	**0.001**
No (R)	1.0	**-**	1.0	-
C.difficile				
Yes	3.06 (1.10-8.53)	**0.032**	2.87 (0.91-9.10)	0.072
No	1.0	**-**	1.0	-

Kısaltmalar: OR: Odds ratio, aOR: Adjusted odds ratio, CI: Confidence interval, *C. difficile: Clostridium difficile*

Lojistik regresyon analizinde yaş değişkeni ABY gelişimiyle anlamlı ilişkili bulunmuş olup, 65 yaş üstü hastalarda ABY riskinin yaklaşık 3,7 kat arttığı gösterilmiştir (aOR: 3.72, %95 CI: 1.7–8.1, p=0.001). Solid organ malignitesi varlığı ABY riskini yaklaşık 2,8 kat artırmış ve bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (aOR: 2.82, %95 CI: 1.03–7.71, p=0.043).

İshal pasaj sıklığı açısından değerlendirildiğinde, 5-10 ishal atağı olan hastalarda ABY gelişimi anlamlı derecede daha yüksek olup, bu grupta riskin, <5 olan gruba göre yaklaşık 3,9 kat arttığı bulunmuştur (aOR: 3.87, %95 CI: 1.55–9.63, p=0.004).

Salmonella enfeksiyonu da bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış ve ABY gelişme riskini yaklaşık 5,8 kat artırdığı gösterilmiştir (aOR: 5.79, %95 CI: 1.96–17.09, p=0.001).

Buna karşılık, *C. difficile* enfeksiyonu ABY riskinde artış eğilimi göstermiş olsa da çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (aOR: 2.87, %95 CI: 0.91–9.10, p=0.072).

Kullanılan cihazlara göre saptanan etken sayıları Tablo 4.1.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1.5: Cihaz ve saptanan etkenler

N (%)	**FilmArray (91)**	**QIAstatDx (73)**
Salmonella	16	7
C. difficile	11	8
EAEC	18	12
EPEC	27	20
ETEC	3	4
STEC	9	4
Rotavirus	2	5
Norovirus	8	6
Campylobacter	8	11
Diğer	4	5

Kısaltmalar: EAEC: Enteroagregatif *E.coli*, EPEC: Enteropatojenik *E.coli*, ETEC: Enterotoksijenik *E.coli*, STEC: Shiga toksin üreten *E.coli, C.difficile: Clostridium difficile*

Tablo 4.1.5'te FilmArray (n=91) ve QIAstat-Dx (n=73) ile saptanan etkenlerin dağılımı gösterilmiştir. FilmArray ile en sık pozitif bulunan etkenler EPEC (n=27), EAEC (n=18) ve

Salmonella (n=16) iken; QIAstat-Dx ile en sık saptanan etkenler EPEC (n=20), EAEC (n=12) ve *Campylobacter* (n=11) olmuştur. Her iki cihazla da *Salmonella, C. difficile,* EPEC ve EAEC en sık saptanan bakteriyel etkenler arasında yer almıştır. Viral etkenlerden FilmArray'de Norovirüs (n=8) öne çıkarken, QIAstat-Dx'de Rotavirüs (n=5) daha sık saptanmıştır.

Çalışmada her hastanın örneği yalnızca tek bir cihaz (FilmArray veya QIAstat-Dx) ile çalışılmıştır. Bu nedenle cihazlar arasında doğrudan tanısal performans karşılaştırması yapmak mümkün değildir. Ancak, cihazların kendi gruplarında saptadığı etkenlerin dağılımı, çalışmamızdaki genel pozitiflik eğilimini yansıtmaktadır.

Tablo 4.1.6: Çoklu Pozitiflikler ve En sık Saptanan Etkenler

Pozitiflik tipi	**Toplam (n)**	**Cihaz Dağılımı (n)**	**En Sık Eşlik Eden Etkenler, n**
İki etken	9	FilmArray (7) QIAstat-Dx (2)	EPEC (5) EAEC (4)
Üç etken	5	FilmArray (3) QIAstat-Dx (2)	EPEC (4) EAEC (4)
Dört etken	2	FilmArray (1) QIAstat-Dx (1)	EAEC (2) *Campylobacter* (2)

Kısaltmalar: EPEC: Enteropatojenik *E. coli*, EAEC: Enteroagregatif *E. coli*

Toplam 16 hastada (%9,8) çoklu etken pozitifliği saptandı: 9 olguda iki etken, 5 olguda 3 etken, 2 olguda dört etken pozitifti. İkili pozitifliklerin çoğu FilmArray ile belirlendi (7/9) ve en sık eşlik eden etken EPEC oldu (5 olgu; EAEC 4 olgu). Üçlü pozitifliklerde EPEC ve EAEC eşit sıklıkta (her biri 4 olgu) yer aldı; ETEC üçlülerde 3 olguda eşlik etti. Dörtlü pozitiflikler her iki platformda birer kez saptandı ve her iki olguda da EAEC ile *Campylobacter* ortak etkenlerdi. Bu dağılım, EPEC ve EAEC'in tek başına olduğu kadar çoklu enfeksiyon kombinasyonlarında da belirgin rol oynadığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Türkiye'de gastrointestinal panel testleri (FilmArray ve QIAstat-Dx) kullanılarak akut gastroenterit saptanan erişkin hastalarda etken dağılımı, klinik özellikler ve akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmalardan biridir.

Aynı zamanda, moleküler PZR testleri ile saptanan patojenlerin sıklığını, çoklu etken birlikteliğini ve bu bulguların hastaların klinik seyri üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Elde edilen veriler, akut gastroenteritin etyolojisinin daha iyi anlaşılmasına, ABY gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin ortaya konulmasına ve bu alanda erken tanı ile tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Çalışmamızda, ABY gelişen hastaların ortanca yaşı 61 (IQR: 48.5–69) iken, ABY gelişmeyenlerde 46 (IQR: 35–63) olarak saptanmıştır. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Bu bulgu, yaşın ABY gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ve ileri yaşın böbrek fonksiyon bozukluğu açısından belirleyici olabileceğini göstermektedir. Bogari ve ark.'nın[98] yaptığı ve gastroenterite bağlı akut böbrek yetmezliğini araştıran çalışmada 60 yaş üstü kişilerde gastroenterite bağlı akut böbrek yetmezliği riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise 65 yaş ve üstü kişilerde gastroenterite bağlı ABY gelişim riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.001).

Çalışmamızda, bazı komorbid hastalıkların varlığı ABY gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda gastroenterit sonrası ABY gelişme oranı anlamlı derecede yüksek olup (%19,2'ye karşı %2,2; p=0.001), bu sonuç KBY'nin akut böbrek yetmezliği için güçlü bir predispozan faktör olduğunu göstermektedir. Cartin-Ceba ve arkadaşlarının[99] akut böbrek yetmezliği risk faktörlerini inceleyen meta-analizinde de kronik böbrek yetmezliği akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından değiştirilemez bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Solid organ malignitesi olanlarda ABY gelişme oranı %27,4 iken, olmayanlarda %8,8 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.003). Literatürde de malignite varlığının gerek tümörün kendisi gerekse kemoterapiye bağlı immünsüpresyon ve nefrotoksisite nedeniyle ABY riskini artırdığı bildirilmektedir.[100]

Buna karşın çalışmamızda romatolojik hastalık öyküsü (p=0.044), ve immünsüpresif ilaç kullanımı (p=0.043), ABY gelişmeyen grupta daha yüksek oranda saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mishra ve ark.'nın[101] derlemesinde vurgulandığı üzere, bazı immünsüpresiflerin potansiyel renoprotektif etkileri bulunurken, bazı ajanların ise doğrudan ya da dolaylı mekanizmalarla böbrek hasarını artırabileceği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda hipertansiyon (p=0.139) ve diyabet (p=0.205) gibi sık görülen komorbiditelerde gastroenterite bağlı ABY gelişim riskinde artış saptanmamıştır. Literatürde de bu iki komorbiditenin özellikle gastroenterit sonrası ABY gelişimi üzerine doğrudan

etkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Ancak literatüre göre özellikle yoğun bakım hastalarında DM ABY gelişimi için bağımsız risk faktörüdür.[99] Saptanan ilişkisizliğin, örneklem büyüklüğünün kısıtlılığı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, ABY gelişen hastalarda hemoglobin (p=0.001) ve trombosit (p=0.001) seviyeleri anlamlı derecede daha düşüktü. Bununla birlikte, bu bulgu tek başına ABY'nin doğrudan bir sonucu olarak yorumlanmamalıdır. Literatürde hemoglobin düşüklüğü ve trombositopeni; enfeksiyona bağlı inflamasyon, yetersiz beslenme, hematolojik hastalıklar, malignite ilişkili kemik iliği baskılanması veya yoğun hidrasyon gibi çok sayıda nedene bağlı olabilmektedir. Ancak düşük hemoglobin ve trombosit seviyelerinin ABY gelişen grupta daha sık görülmesi, bu parametrelerin ağır klinik tablonun ve sistemik inflamasyonun bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu hematolojik değişikliklerin ABY için spesifik değil, fakat klinik şiddeti artıran eşlikçi faktörler olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda ABY gelişen hastalarda kreatinin, BUN ve üre düzeylerinde yükselme ve GFR'de azalma izlendi. Bu sonuçlar, literatürde tanımlandığı üzere ABY'nin biyokimyasal kriterleriyle uyumludur.[85]

Çalışmamızda, ABY gelişen hastalarda sodyum (Na^+) düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde de böbrek hastalığı olan bireylerin hiponatremi veya hipernatremi açısından risk altında olduğu, özellikle hiponatreminin hastane yatışlarında en sık görülen elektrolit bozukluğu olduğu belirtilmektedir.[102]

Kalsiyum (Ca^{2+}) düzeyleri, ABY grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Fosfat düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hiperfosfatemi, ABY'nin patofizyolojisi ile uyumludur. Akut böbrek fonksiyon kaybında fosfat atılımı bozulduğundan hiperfosfatemi gelişebilmekte, bu da kalsiyumu bağlayarak hipokalsemiye yol açabilmektedir. Bizim çalışmamız da bu açıdan literatür ile örtüşmektedir.[103]

Potasyum (K^+) ve Magnezyum (Mg^{2+}) düzeyleri için ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda, ABY gelişen grupta CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (131.0 ve 10.0; p=0.001). Bu bulgu, gastroenteritin bu hastalarda daha ağır seyretmesinden kaynaklanabileceği gibi; ileri yaş, eşlik eden komorbiditeler veya gastroenterite eşlik eden diğer enfeksiyöz durumlarla da ilişkili olabilir. Li ve arkadaşlarının[104] böbrek hastalıklarında CRP'nin rolünü ele alan derlemesinde de CRP'nin

yalnızca sistemik inflamasyonun bir göstergesi değil, aynı zamanda akut böbrek yetmezliği gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır.

İshal pasaj sıklığı açısından değerlendirildiğinde, 5-10/gün ishal atağı olan hastalarda ABY gelişimi anlamlı derecede daha yüksek olup, bu grupta riskin, <5 olan gruba göre yaklaşık 3,9 kat arttığı saptandı (aOR: 3.87, %95 CI: 1.55–9.63, p=0.004).Gastrointestinal sistemden kaynaklanan ekstraselüler sıvı kayıpları, genellikle ABY'nin birincil nedeni olmaktadır.[108] Volüm dengesizliğini artıran herhangi bir kronik durum da böbrek hasarına katkıda bulunabilir. Bu nedenle ishal pasaj sayısının artması ile akut böbrek yetmezliği gelişimi riskinin artması beklenen bir bulgudur. Yine aynı şekilde kusmanın eşlik ettiği olgularda da ABY daha sık görülmüştür (ABY: %21,8; ABY yok: %3,3; *p*=0.001). Bu da volüm dengesizliğini artırdığı için beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızda ABY gelişen hastalarda özellikle *Salmonella spp*. ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonlarının anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu iki etkenin daha yüksek oranda ABY'ye yol açması literatür ile uyumludur.[88,98,105] Doorn ve arkadaşlarının[88] yaptığı çalışmada pozitif dışkı kültürü ile kanıtlanmış *Salmonella* gastroenteriti olan 44 hasta mevcut olup bunların 16'sında (%36) ABY gelişmiştir. Bizim çalışmamızda ise 23 tane moleküler PZR panelde *Salmonella* pozitifliği olan hastanın 17'sinde (%73) ABY gelişmiştir. Bu nedenle moleküler PZR panellerin yaygınlaşmasıyla beraber Doorn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saptanan oranın artacağı kanaatindeyiz.

Ayrıca pozitif saptadığımız 23 hastanın 16'sında dışkı kültüründe üreme saptanmış olup bunların 13'ünde ABY gelişimi olmuştur. *Salmonella* enfeksiyonlarının ABY gelişiminde rolü ön planda sepsis ve hipovolemiye bağlı olmakla beraber rabdomiyolizin de etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.[106-107] Ancak *Salmonella* tanısında altın standart olan kültür yönteminin sonuçlanması günler sürebilmekte, bu da erken tanı ve tedavide gecikmeye yol açabilmektedir. Bu noktada, moleküler gastrointestinal panellerin hızlı sonuç verme özelliği *Salmonella* kaynaklı olguların erken tanımlanması ve uygun tedavi stratejilerinin zamanında başlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca rabdomiyolize yol açabilmesi sebebiyle özellikle ileri yaş grubunda hastalardan istenecek CPK yol gösterici olabilir.

Benzer şekilde, *C. difficile* enfeksiyonu da ağır diyare, toksik megakolon, sepsis ve hipotansiyon gibi komplikasyonlarla renal perfüzyonun bozulmasına yol açarak ABY riskini artırmaktadır.[81] Konvansiyonel tanı yöntemlerinde toksin testleri ve kültür sonuçları zaman

alıcı olabilirken, moleküler PZR paneller sayesinde *C. difficile* enfeksiyonu kısa sürede saptanabilmekte, bu da izolasyon önlemlerinin ve uygun antibiyotik tedavisinin hızla başlanmasına olanak tanımaktadır. Çalışmamızda tek değişkenli analizde ABY gelişimi için anlamlı ilişki saptanan *C. difficile*, çok değişkenli analizde ise sınırda kalmıştır (aOR≈2.9, p=0.072). Bu durum, hasta sayısının görece azlığı ve komorbiditelerin dağılımı nedeniyle istatistiksel gücün sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle *C. difficile* enfeksiyonu ile ABY arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hem *Salmonella* hem de *C. difficile* enfeksiyonlarının ABY ile anlamlı ilişkisi, gastrointestinal panellerin klinik pratikte erken tanı, komplikasyonların önlenmesi ve böbrek fonksiyonlarının korunması açısından kritik bir rol üstlenebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda ABY gelişiminde komorbitidite olarak anlamlı bulunan KBY'si olan gastroenterit hastalarında moleküler panelde özellikle *Salmonella, C. difficile* saptanmışsa, bu hasta grubunda akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda saptanan etkenlerin büyük bir kısmını viral patojenler (örneğin Rotavirüs, Norovirüs) ve diyare ile ilişkili patojenik *E. coli* grupları (özellikle EAEC ve EPEC) gibi antibiyotik tedavisi gerektirmeyen mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Bu durum, moleküler PZR panellerin kullanımının klinik pratikte önemli bir avantaj sağlayabileceğini, özellikle gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Literatürde de moleküler panellerin uygulanması ile ampirik antibiyotik başlanma oranlarının azaldığı, izolasyon önlemlerinin daha hızlı alındığı ve dolayısıyla sağlık sistemine dolaylı bir maliyet avantajı sağladığı bildirilmiştir.[92] Bununla birlikte, bu panellerin doğrudan maliyetleri konvansiyonel yöntemlere göre yüksek olduğundan, maliyet-etkinlik analizlerinin yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hastaların %9,8'inde çoklu pozitiflik (iki ve üzeri etken) saptanmıştır. Özellikle EPEC ve EAEC etkenleri hem ikili hem de üçlü pozitifliklerde en sık eşlik eden etkenler olarak öne çıkmıştır. Torres-Miranda D ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FilmArray kullanılmış ve çoklu pozitiflik saptanan hastalarda en sık eşlik eden etkenlerin EAEC ve EPEC olduğu görülmüştür.[109] Bizim çalışmamızda bu yönden literatür ile örtüşmektedir. Ancak çoklu pozitifliklerin klinik anlamı tartışmalıdır; zira bu mikroorganizmaların asemptomatik taşıyıcılıkta da pozitif bulunabilmesi, hangi etkenin esas klinik tabloya yol açtığını ayırt etmeyi güçleştirmektedir. Bu nedenle moleküler PZR panel

sonuçlarının, hastanın klinik durumu, laboratuvar bulguları ve immünitesi beraber yorumlanması gerekmektedir. Szymczak WA ve ark.'ın[91] QIAstat-Dx 2 ile yaptığı çalışmada ise çoklu pozitiflik oranı pozitif örnekler arasında %11,5 saptanmış olup en çok eşlik eden 2 etken EPEC ve *Campylobacter* olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada EAEC çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, malignite varlığı özellikle solid organ maligniteleri ABY gelişimi ile anlamlı bulunmuş olsa da hastaların eş zamanlı olarak aldığı potansiyel nefrotoksik tedaviler (örneğin kemoterapi veya immünoterapiler) ayrıntılı biçimde kaydedilememiştir. Bu nedenle malignite ile ABY arasındaki ilişkinin yalnızca enfeksiyon zemininde mi yoksa uygulanan tedavilere sekonder olarak mı geliştiğini ayırt etmek mümkün olmamıştır.

Çalışmada her hasta örneği yalnızca tek bir panel ile çalışılabildiğinden, paneller arasında doğrudan karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca, hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle çoklu (≥2) etken pozitifliği olan hastalarda prognoz açısından anlamlı bir analiz gerçekleştirilememiştir.

Retrospektif tasarım nedeniyle, hastaların güncel olarak kullandıkları immünsüpresif ajanların türleri ayrıntılı olarak kaydedilememiştir. Örneklem büyüklüğünün sınırlılığıyla birlikte bu durum, immünsüpresif kullanımı ile ABY arasındaki anlamlı farkın yorumlanmasında kısıtlılığa yol açmıştır. Dolayısıyla bu bulgu ihtiyatla değerlendirilmelidir ve daha geniş hasta popülasyonlarında, ajan bazlı ayrıntılı analizlerin yapılacağı prospektif çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca hasta grubunun heterojenliği (farklı yaş aralıkları, değişen komorbiditeler ve eşlik eden diğer enfeksiyonlar) nedeniyle CRP'nin ABY gelişimi üzerindeki etkisini bağımsız olarak değerlendirmek güç olmuştur. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için, benzer yaş ve komorbidite profiline sahip, ek enfeksiyonların bulunmadığı daha homojen hasta gruplarında ve daha geniş örneklemlerle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak, ishal pasaj sayısı hasta beyanına dayalı olarak kaydedildiğinden subjektif bir ölçüm olup kayıt hatasına açık olabilir.

Çalışmamızın bazı güçlü yanları da bulunmaktadır. FilmArray ve QIAstat-Dx gibi hızlı ve duyarlı moleküler PZR panelleri kullanılarak etkenlerin saptanması, klasik kültür yöntemlerine göre çok daha kısa sürede ve geniş spektrumda tanı sağlamıştır.

Literatürde akut gastroenterit ve ABY ilişkisini çoğunlukla pediatrik hastalarda inceleyen çalışmalar bulunurken, bu çalışmada erişkin hasta popülasyonuna odaklanılmıştır. Türkiye'de erişkin gastroenterit hastalarında gastrointestinal panel testleri ile ABY ilişkisini inceleyen ilk çalışmalardan biri olması nedeniyle ulusal literatüre katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİ

Bu çalışma, Türkiye'de erişkin gastroenterit hastalarında moleküler gastrointestinal paneller (FilmArray ve QIAstat-Dx) kullanılarak etken dağılımı ve ABY gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmalardan biridir. Bulgularımız, ABY gelişiminde ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği, solid organ malignitesi, yüksek ishal pasaj sıklığı, *Salmonella spp*. ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonlarının öne çıkan risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ABY gelişen grupta hemoglobin ve trombosit düzeyleri daha düşük, CRP değerleri ise anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, bu bulgular ağır klinik seyrin ve sistemik inflamasyonun göstergesi olabilir.

Çalışmada çoklu etken pozitifliği oranı %9,8 olup, özellikle EPEC ve EAEC en sık eşlik eden mikroorganizmalar olarak öne çıkmıştır. Bu durum literatürle uyumlu olmakla birlikte, çoklu pozitifliklerin klinik yorumunun güç olduğu ve sonuçların mutlaka klinik tabloyla birlikte değerlendirilmesi gerektiği açıktır.

Moleküler panellerin hızlı ve geniş spektrumlu tanı sağlaması, özellikle antibiyotik tedavisi gerektirmeyen etkenlerin kısa sürede ayırt edilmesine olanak tanımakta, böylece gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesine ve izolasyon önlemlerinin daha hızlı uygulanmasına katkı sunmaktadır. Bununla birlikte, bu panellerin maliyetleri yüksek olduğundan, maliyet-etkinlik analizlerine ihtiyaç vardır.

Gastroenteritli hastalarda özellikle 65 yaş üstü, KBY veya malignite öyküsü olan ve *Salmonella* ya da *C. difficile* pozitifliği saptanan olgularda böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. *Salmonella* saptanan olgularda takip için CPK da görülmelidir.

Moleküler panel sonuçları tek başına değil, mutlaka klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve komorbiditeler ile beraber değerlendirilmelidir.

Antibiyotik başlanmasında panel sonuçları yol gösterici olabilir; antibiyotik gerektirmeyen patojenlerde gereksiz tedaviden kaçınılmalıdır.

Moleküler panellerin klinik pratiğe entegrasyonu sırasında, ülkemiz koşullarına uygun ekonomik değerlendirmeler yapılmalıdır.

Daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalar ile hem komorbiditelerin hem de immünsüpresif tedavilerin ABY gelişimine katkısı daha net ortaya konulmalıdır.

7. EKLER

EK 1: Olgu Rapor Formu

<table>
<tr><td colspan="3">HASTA FORMU</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hasta Kodu: Hasta ad ve soyadının baş harfi olacak

şekilde verilecektir.</td><td>Hastanın yaşı:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Cinsiyet:
• Kadın
• Erkek</td><td>• Yaş</td></tr>
<tr><td>Altta yatan hastalıklar:</td><td>• Diabetes mellitus
• Kronik Böbrek Yetmezliği
• Kronik Karaciğer Hastalığı
• Siroz</td><td>• Siroz
• Kalp Yetmezliği
• Malignite
• Romatolojik hastalıklar
• Diğer</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hastanın;

Diyare Pasaj Sıklığı

Kusma

Sepsis/Septik Şok

Son aldığı kemoterapi tarihi</td><td>• <5
• 5-10
• >10

• Var
• Yok

• Var
• Yok</td></tr>
</table>

Vital Değerleri	• Tarih
Hastanın laboratuvar bulguları:	• Hemogram • Sodyum • Potasyum • Magnezyum • Kreatinin • GFR • Kalsiyum • Fosfor • Üre • BUN • Tam İdrar Tetkiki • CRP • Dışkıda direkt bakı incelemesi • Dışkı Kültürü • Kan kültürü • Gastrointestinal panel

8. KAYNAKLAR

1. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1532-1540. doi:10.1056/NEJMra1301069

2. Schlossberg D. Clinical Infectious Disease. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2015:334.

3. World Health Organization. Diarrhoeal disease. World Health Organization. 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease [Erişim tarihi: 3 June 2025].

4. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, ve ark. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2001;32:331-351. doi:10.1086/318514.

5. Shane AL, Mody RK, Crump JA, ve ark. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2017;65:e45-e80. doi:10.1093/cid/cix669.

Z

6. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, ve ark. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014;14:725-730. doi:10.1016/S1473-3099(14)70767-4.

7. Scallan E, Griffin PM, Angulo FJ, Tauxe RV, Hoekstra RM. Foodborne illness acquired in the United States—unspecified agents. Emerg Infect Dis. 2011;17:16-22. doi:10.3201/eid1701.091101p2.

8. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Salmonella istatistikleri. [Internet]. 2025. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/salmonella_istatistik.png [Erişim tarihi: 5 June 2025].

9. Surawicz CM. Mechanisms of diarrhea. Curr Gastroenterol Rep. 2010;12:236-241. doi:10.1007/s11894-010-0113-4.

10. Muanprasat C, Chatsudthipong V. Cholera: pathophysiology and emerging therapeutic targets. Future Med Chem. 2013;5:781-798. doi:10.4155/fmc.13.42.

11. Chao AC, de Sauvage FJ, Dong YJ, Wagner JA, Goeddel DV, Gardner P. Activation of intestinal CFTR Cl- channel by heat-stable enterotoxin and guanylin via cAMP-dependent protein kinase. EMBO J. 1994;13:1065-1072. doi:10.1002/j.1460-2075.1994.tb06355.x.

12. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. Clostridium difficile infection. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16020. doi:10.1038/nrdp.2016.20.

13. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9:799-809. doi:10.1038/nri2653.

14. Ousingsawat J, Mirza M, Tian Y, ve ark. Rotavirus toxin NSP4 induces diarrhea by activation of TMEM16A and inhibition of Na+ absorption. Pflugers Arch. 2011;461:579-589. doi:10.1007/s00424-011-0947-0.

15. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2020: Chapter 121. Noninflammatory gastroenteritis.

16. Graves NS. Acute gastroenteritis. Prim Care. 2013;40:727-741. doi:10.1016/j.pop.2013.05.006.

17. Nemeth V, Pfleghaar N. Diarrhea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2022 Nov 21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448082/

18. Jiang ZD, DuPont HL. Etiology of travellers' diarrhea. J Travel Med. 2017;24:S13-S16. doi:10.1093/jtm/tax003.

19. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD; World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. Clin Infect Dis. 2016;62 Suppl 2:S96-S105. doi:10.1093/cid/civ1013.

20. 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. J Virol. 1972;10:1075-1081. doi:10.1128/JVI.10.5.1075-1081.1972.

21. Lopman BA, Steele D, Kirkwood CD, Parashar UD. The vast and varied global burden of norovirus: prospects for prevention and control. PLoS Med. 2016;13:e1001999. doi:10.1371/journal.pmed.1001999.

22. Rockx B, De Wit M, Vennema H, ve ark. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2002;35:246-253. doi:10.1086/341408.

23. Qamar FN, Hussain W, Qureshi S. Salmonellosis including enteric fever. Pediatr Clin North Am. 2022;69:65-77. doi:10.1016/j.pcl.2021.09.007.

24. World Health Organization. Salmonella (non-typhoidal). WHO Fact Sheet. 2018. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal) [Erişim tarihi 10 June 2025].

25. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, ve ark. The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. Clin Infect Dis. 2010;50:882-889. doi:10.1086/650733.

26. Centers for Disease Control and Prevention. Salmonella [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/salmonella/about/index.html [Erişim tarihi 17 June 2025].

27. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman RS, Gordon MA. Invasive non-typhoidal Salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. Lancet. 2012;379:2489-2499. doi:10.1016/S0140-6736(11)61752-2.

28. Xu H, Lee HY, Ahn J. Growth and virulence properties of biofilm-forming Salmonella enterica serovar Typhimurium under different acidic conditions. Appl Environ Microbiol. 2010;76:7910-7917. doi:10.1128/AEM.01508-10.

29. Mintz ED, Cartter ML, Hadler JL, Wassell JT, Zingeser JA, Tauxe RV. Dose-response effects in an outbreak of Salmonella enteritidis. Epidemiol Infect. 1994;112:13-23. doi:10.1017/s095026880005737x.

30. Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. Rev Infect Dis. 1984;6:345-356. doi:10.1093/clinids/6.3.345.

31. Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of Salmonella infections. Medicine (Baltimore). 1987;66:349-388. doi:10.1097/00005792-198709000-00003.

32. Ko PS, Liu YC, Wang HY, ve ark. Clinical-associated characteristics and microbiological features of bloodstream nontyphoidal Salmonella infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2017;96:1533-1540. doi:10.1007/s00277-017-3054-2.

33. Geme JW 3rd, Hodes HL, Marcy SM, ve ark. Consensus: management of Salmonella infection in the first year of life. Pediatr Infect Dis J. 1988;7:615-621.

34. Benenson S, Raveh D, Schlesinger Y, ve ark. The risk of vascular infection in adult patients with nontyphi Salmonella bacteremia. Am J Med. 2001;110:60-63. doi:10.1016/s0002-9343(00)00638-0.

35. Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. J Infect. 2008;56:413-422. doi:10.1016/j.jinf.2008.03.012.

36. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, ve ark. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:331-337. doi:10.1007/s10096-008-0628-x.

37. Symmons DP, Silman AJ. The world of biologics. Lupus. 2006;15:122-126. doi:10.1191/0961203306lu2278rr.

38. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, ve ark. Non-typhoidal Salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. AIDS. 2002;16:1633-1641. doi:10.1097/00002030-200208160-00009.

39. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ. 2004;82:346-353.

40. Date KA, Newton AE, Medalla F, ve ark. Changing patterns in enteric fever incidence and increasing antibiotic resistance of enteric fever isolates in the United States, 2008–2012. Clin Infect Dis. 2016;63:322-329. doi:10.1093/cid/ciw232.

41. Basnyat B, Qamar FN, Rupali P, Ahmed T, Parry CM. Enteric fever. BMJ. 2021;372:n437. doi:10.1136/bmj.n437.

42. Cruz Espinoza LM, McCreedy E, Holm M, ve ark. Occurrence of typhoid fever complications and their relation to duration of illness preceding hospitalization: a systematic literature review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2019;69 Suppl 6:S435-S448. doi:10.1093/cid/ciz477.

43. Rahman GA, Abubakar AM, Johnson AW, Adeniran JO. Typhoid ileal perforation in Nigerian children: an analysis of 106 operative cases. Pediatr Surg Int. 2001;17:628-630. doi:10.1007/s003830100008.

44. Trofa AF, Ueno-Olsen H, Oiwa R, Yoshikawa M. Dr. Kiyoshi Shiga: discoverer of the dysentery bacillus. Clin Infect Dis. 1999;29:1303-1306. doi:10.1086/313437.

45. Institute of Medicine (US) Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development. New Vaccine Development: Establishing Priorities. Volume II: Diseases of

Importance in Developing Countries. Washington (DC): National Academies Press (US). 1986: Appendix D-15. The prospects for immunizing against Shigella spp. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219085/.

46. Lindberg AA, Pál T. Strategies for development of potential candidate Shigella vaccines. Vaccine. 1993;11:168-179. doi:10.1016/0264-410x(93)90014-o.

47. Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, ve ark. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. Lancet. 2016;388:1291-1301. doi:10.1016/S0140-6736(16)31529-X.

48. Chai SJ, Gu W, O'Connor KA, Richardson LC, Tauxe RV. Incubation periods of enteric illnesses in foodborne outbreaks, United States, 1998–2013. Epidemiol Infect. 2019;147:e285. doi:10.1017/S0950268819001651.

49. Struelens MJ, Patte D, Kabir I, Salam A, Nath SK, Butler T. Shigella septicemia: prevalence, presentation, risk factors, and outcome. J Infect Dis. 1985;152:784-790. doi:10.1093/infdis/152.4.784.

50. Davies NE, Karstaedt AS. Shigella bacteraemia over a decade in Soweto, South Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102:1269-1273. doi:10.1016/j.trstmh.2008.04.037.

51. Bennish ML, Khan WA, Begum M, ve ark. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for Shigella dysenteriae type 1 infection in Bangladesh. Clin Infect Dis. 2006;42:356-362. doi:10.1086/499236.

52. Platts-Mills JA, Rogawski McQuade ET. Shigellosis in young children in low-income and middle-income countries: insights from molecular diagnostics. Curr Opin Infect Dis. 2021;34:463-470. doi:10.1097/QCO.0000000000000758.

53. Christopher PR, David KV, John SM, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD006784. doi:10.1002/14651858.CD006784.pub4.

54. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic Escherichia coli. Clin Microbiol Rev. 1998;11:142-201. doi:10.1128/CMR.11.1.142.

55. Pakbin B, Brück WM, Rossen JWA. Virulence factors of enteric pathogenic Escherichia coli: a review. Int J Mol Sci. 2021;22:9922. doi:10.3390/ijms22189922.

56. Levine MM. Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. J Infect Dis. 1987;155:377-389. doi:10.1093/infdis/155.3.377.

57. Drasar BS. Escherichia coli in domestic animals and humans. Epidemiol Infect. 1995;115:211. PMCID: PMC2271558.

58. Steffen R, Collard F, Tornieporth N, ve ark. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. JAMA. 1999;281:811-817. doi:10.1001/jama.281.9.811.

59. Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ, West MS, Johnson PC, Bitsura JA. Treatment of traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. JAMA. 1990;263:257-261.

60. Belotserkovsky I, Sansonetti PJ. Shigella and enteroinvasive Escherichia coli. Curr Top Microbiol Immunol. 2018;416:1-26. doi:10.1007/82_2018_104.

61. Snyder JD, Wells JG, Yashuk J, Puhr N, Blake PA. Outbreak of invasive Escherichia coli gastroenteritis on a cruise ship. Am J Trop Med Hyg. 1984;33:281-284. doi:10.4269/ajtmh.1984.33.281.

62. Bardhan PK, Albert MJ, Alam NH, Faruque SM, Neogi PK, Mahalanabis D. Small bowel and fecal microbiology in children suffering from persistent diarrhea in Bangladesh. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;26:9-15. doi:10.1097/00005176-199801000-00002.

63. Okeke IN, Nataro JP. Enteroaggregative Escherichia coli. Lancet Infect Dis. 2001;1:304-313. doi:10.1016/S1473-3099(01)00144-X.

64. Flores J, Okhuysen PC. Enteroaggregative Escherichia coli infection. Curr Opin Gastroenterol. 2009;25:8-11. doi:10.1097/MOG.0b013e32831dac5e.

65. Dupont HL, Jiang ZD, Belkind-Gerson J, ve ark. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:451-456. doi:10.1016/j.cgh.2007.02.004.

66. Ericsson CD, DuPont HL, Okhuysen PC, Jiang ZD, DuPont MW. Loperamide plus azithromycin more effectively treats travelers' diarrhea in Mexico than azithromycin alone. J Travel Med. 2007;14:312-319. doi:10.1111/j.1708-8305.2007.00144.x.

67. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, ve ark. Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. N Engl J Med. 1983;308:681-685. doi:10.1056/NEJM198303243081203.

68. Fatima R, Nguyen AD, Aziz M. Enterohemorrhagic Escherichia coli. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Updated 2025 Feb 6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519509/.

69. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2022;400:1722-1740. doi:10.1016/S0140-6736(22)01202-8.

70. Pifer R, Sperandio V. The interplay between the microbiota and enterohemorrhagic Escherichia coli. Microbiol Spectr. 2014;2:10.1128/microbiolspec.EHEC-0015-2013. doi:10.1128/microbiolspec.EHEC-0015-2013.

71. Tack DM, Kisselburgh HM, Richardson LC, ve ark. Shiga toxin-producing Escherichia coli outbreaks in the United States, 2010–2017. Microorganisms. 2021;9:1529. doi:10.3390/microorganisms9071529.

72. Jackson MP, Newland JW, Holmes RK, O'Brien AD. Nucleotide sequence analysis of the structural genes for Shiga-like toxin I encoded by bacteriophage 933J from Escherichia coli. Microb Pathog. 1987;2:147-153. doi:10.1016/0882-4010(87)90106-9.

73. Tarr PI, Freedman SB. Why antibiotics should not be used to treat Shiga toxin-producing Escherichia coli infections. Curr Opin Gastroenterol. 2022;38:30-38. doi:10.1097/MOG.0000000000000798.

74. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, ve ark. Shiga toxin-producing Escherichia coli infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016;62:1251-1258. doi:10.1093/cid/ciw099.

75. Dasti JI, Tareen AM, Lugert R, Zautner AE, Gross U. Campylobacter jejuni: a brief overview on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. Int J Med Microbiol. 2010;300:205-211. doi:10.1016/j.ijmm.2009.07.002.

76. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130:1588-1594. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.004.

77. Blaser MJ. Epidemiologic and clinical features of Campylobacter jejuni infections. J Infect Dis. 1997;176 Suppl 2:S103-S105. doi:10.1086/513780.

78. Pope JE, Krizova A, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Ouimet JM. Campylobacter reactive arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2007;37:48-55. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.12.006.

79. Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome following water contamination. Kidney Int Suppl. 2009;(112):S42-S43. doi:10.1038/ki.2008.618.

80. Fitzgerald C. Campylobacter. Clin Lab Med. 2015;35:289-298. doi:10.1016/j.cll.2015.03.001.

81. Czepiel J, Dróżdż M, Pituch H, ve ark. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:1211-1221. doi:10.1007/s10096-019-03539-6.

82. Kochan TJ, Somers MJ, Kaiser AM, ve ark. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of Clostridium difficile spores. PLoS Pathog. 2017;13:e1006443. doi:10.1371/journal.ppat.1006443.

83. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, ve ark. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66:e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085.

84. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet. 2019;394:1949-1964. doi:10.1016/S0140-6736(19)32563-2.

85. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120:c179-c184. doi:10.1159/000339789.

86. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute kidney injury: medical causes and pathogenesis. J Clin Med. 2023;12:375. doi:10.3390/jcm12010375.

87. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: a narrative review. Toxins (Basel). 2020;12:67. doi:10.3390/toxins12020067.

88. Janssen van Doorn K, Pierard D, Spapen H. Acute renal dysfunction in Salmonella gastroenteritis. J Clin Gastroenterol. 2006;40:910-912. doi:10.1097/01.mcg.0000212620.20079.34.

89. Cepeda-Molero M, Berger CN, Walsham ADS, ve ark. Attaching and effacing (A/E) lesion formation by enteropathogenic E. coli on human intestinal mucosa is dependent on non-LEE effectors. PLoS Pathog. 2017;13:e1006706. doi:10.1371/journal.ppat.1006706.

90. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, Velez L, Rand KH. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs. J Clin Microbiol. 2017;56:e01457-17. doi:10.1128/JCM.01457-17.

91. Szymczak WA, Engsbro AL, Lisby JG, ve ark. Multicenter evaluation of the QIAstat-Dx gastrointestinal panel 2, a multiplex PCR platform for the diagnosis of acute gastroenteritis. J Clin Microbiol. 2025;63:e0198324. doi:10.1128/jcm.01983-24.

92. Axelrad JE, Freedberg DE, Whittier S, Greendyke W, Lebwohl B, Green DA. Impact of gastrointestinal panel implementation on health care utilization and outcomes. J Clin Microbiol. 2019;57:e01775-18. doi:10.1128/JCM.01775-18.

93. McAuliffe GN, Anderson TP, Stevens M, ve ark. Systematic application of multiplex PCR enhances the detection of bacteria, parasites, and viruses in stool samples. J Infect. 2013;67:122-129. doi:10.1016/j.jinf.2013.04.009.

94. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, ve ark. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. J Clin Microbiol. 2014;52:3667-3673. doi:10.1128/JCM.01637-14.

95. Cybulski RJ Jr, Bateman AC, Bourassa L, ve ark. Clinical impact of a multiplex gastrointestinal polymerase chain reaction panel in patients with acute gastroenteritis. Clin Infect Dis. 2018;67:1688-1696. doi:10.1093/cid/ciy357.

96. Spina A, Kerr KG, Cormican M, ve ark. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. Clin Microbiol Infect. 2015;21:719-728. doi:10.1016/j.cmi.2015.04.007.

97. Buss SN, Leber A, Chapin K, ve ark. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. J Clin Microbiol. 2015;53:915-925. doi:10.1128/JCM.02674-14.

98. Bogari MH, Munshi A, Almuntashiri S, ve ark. Acute gastroenteritis-related acute kidney injury in a tertiary care center. Ann Saudi Med. 2023;43:82-89. doi:10.5144/0256-4947.2023.82.

99. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Crit Care Res Pract. 2012;2012:691013. doi:10.1155/2012/691013.

100. Meraz-Munoz A, Langote A, Jhaveri KD, Izzedine H, Gudsoorkar P. Acute kidney injury in the patient with cancer. Diagnostics (Basel). 2021;11:611. doi:10.3390/diagnostics11040611.

101. Mishra S, Shelke V, Dagar N, Lech M, Gaikwad AB. Immunosuppressants against acute kidney injury: what to prefer or to avoid?. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2024;46:341-354. doi:10.1080/08923973.2024.2330641.

102. Deabes AA, Essa A. Fluid and electrolyte imbalance in renal dysfunction. Anaesth Intensive Care Med. 2024;25:316-319. doi:10.1016/j.mpaic.2024.03.006.

103. McGregor T, Jones S. Fluid and electrolyte problems in renal dysfunction. Anaesth Intensive Care Med. 2021;22:406-409.

104. Li J, Chen J, Lan HY, Tang Y. Role of C-reactive protein in kidney diseases. Kidney Dis (Basel). 2022;9:73-81. doi:10.1159/000528693.

105. Khanna S, Keddis MT, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS. Acute kidney injury is an independent marker of severity in Clostridium difficile infection: a nationwide survey. J Clin Gastroenterol. 2013;47:481-484. doi:10.1097/MCG.0b013e31826af6fd.

106. Lee IH, Ahn DJ. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with Salmonella infection: a report of 2 cases. Am J Case Rep. 2022;23:e936407. doi:10.12659/AJCR.936407.

107. Fisk DT, Bradley SF. Rhabdomyolysis induced by Salmonella enterica serovar Typhi bacteraemia. Clin Microbiol Infect. 2004;10:595-597. doi:10.1111/j.1198-743X.2004.00816.x.

108. Bradshaw C, Zheng Y, Silver SA, Chertow GM, Long J, Anand S. Acute kidney injury due to diarrheal illness requiring hospitalization: data from the National Inpatient Sample. J Gen Intern Med. 2018;33:1520-1527. doi:10.1007/s11606-018-4531-6.

109. Torres-Miranda D, Akselrod H, Karsner R, ve ark. Use of BioFire FilmArray gastrointestinal PCR panel associated with reductions in antibiotic use, time to optimal antibiotics, and length of stay. BMC Gastroenterol. 2020;20:246. doi:10.1186/s12876-020-01394-w.