

BAKTERİYEL ENTERİK İNFEKSİYONLAR: SINIFLANDIRMA VE PATOGENEZ

Recep BİNGÖL

Bacterial enteric infections: Classification and pathogenesis.

Giriş

Gastrointestinal sistem infeksiyonları geniş bir spektrumu içermektedir. Son yıllarda aktüel olan *Helicobacter pylori* gastriti dışında "Gastroenteritis" terimi kusma ve ishal sendromları için kullanılmaktadır. Bu sendromlar ince barsakların üst kısımlarındaki iltihabi olmayan infeksiyonlar ile kolonlardaki iltihabi infeksiyonları kapsamaktadır. Bu infeksiyonlar arasında yer alan "infeksiyöz diare" tüm dünyada her yaş grubunu etkilemektedir ve her ülkede farklı isimlerle tanımlanmaktadır: Örneğin Delhi belly, Monteruma's reverged, Aden gut, Greek gallop, Rome runs, Basra belly, Honghong dog, Turkey trots, La turista ve Back door sprint. Geçmiş on yıllık sürede akut gastrointestinal bozuklukların özellikle bakteriyel ve viral orijinli oldukları değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Klinik mikrobiyoloji alanında son yıllarda uygulanmaya başlanan ileri tanı yöntemleri ile gastrointestinal infeksiyonların etiyoloji, patogenezi, epidemiyoloji, tedavi ve kontrolleri konusunda yeni bilgiler elde edilmiş bulunmaktadır.

Gastrointestinal infeksiyonları etiyolojileri ve patogenezi açısından ele alındıklarında bu iki farklı yaklaşımın birbirinden ayrılmadığı görülmektedir: Bu bağlamda konuyu;

I. Infeksiyon etkenleri ve infeksiyonu oluşturma özellikleri,

II. Klinik belirtiler açısından incelemek gerekmektedir.

Gastroenteritis Yapan Mikrobik Ajanlar

Gastrointestinal sistem (GIS) infeksiyonlarının büyük bir bölümü değişik gıdalarla infeksiyon yapan ajanların veya bazı kimyasal maddelerin alınmasıyla "gıda zehirlenmeleri" (food poisoning) şeklinde meydana gelmektedir. Infeksiyon etkenleri arasında özellikle bakteri ve virus olmak üzere diğer mikrobik ajanlar bulunmaktadır. Noninfeksiyöz veya kimyasal etkenlerle oluşan ishaller veya GIS bozukluklarına günümüzde yine gıda zehirlenmeleri şeklinde sıklıkla rastlanmaktadır; ancak bu gibi olgular şu an için konu dışındadır.

Bean ve ark.(3)'ün Center for Disease Control (CDC) de beş yıllık bir periyot için belirlediği gıda zehirlenmesi etkenleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. 1983-1987 arası belirlenen gıda zehirlenmeleri olguları.

Bakteriyel	Paraziter	Viral	Kimyasal
Nontyphoidal	<i>Trichinella spiralis</i>	Norwalk virüsü	Ciguatoxin
Salmonella	<i>Giardia lamblia</i>	Hepatitis A virüsü	Scrombrotoxin
Shigella spp	<i>Entamoeba histolytica</i>	Norwalk-like viruslar	Ağır metaller
Staphylococcus aureus	<i>Cryptosporidium</i> spp	Echovirus'lar	Midye
Clostridium perfringens	<i>Toxoplasma gondii</i>	Rotavirus	Monosodium glutamate
Grup A streptokoklar	<i>Strongyl. stercoralis</i>		Paralytic shellfish
Campylobacter spp	<i>Diphyllobothrium latum</i>		Neurotoxic shellfish
Escherichia coli	<i>Taenia solium</i>		Diğer zehirlenme
Bacillus cereus	<i>Taenia saginata</i>		sendromları
Clostridium botulinum			
Listeria spp			
Diğer streptokoklar			
Brucella spp			
Vibrio parahaemolyticus			
Vibrio cholerae			
Vibrio vulnificus			
Typhoidal Salmonella			
Aeromonas			
Plesiomonas			
Arizona spp			
Mycobacterium spp			
Francisella tularensis			
Bacillus anthracis			
Coxiella burnetii			

Olguların yaklaşık % 92.2'sinde bakteriyel, % 0.4'ünde parazitik, % 5.1'inde viral ve kalan kısmında da (% 2.3) kimyasal ajanlar tesbit edilmiştir. Bakteriyel ajanlar içerisinde olguların çoğunda tifo dışında *Salmonella*'lar (% 57.3), *Shigella* türleri (% 18.3), *Staphylococcus aureus* (% 5.8) ve *Clostridium perfringens* (% 5.0) etken olarak yer almaktadır.

Gıdaya bağlı GIS hastalıkları oluşturan ajanların gıda ile ilişkileri Tablo 2'de gösterilmiştir(3,31).

Tablo 2. Bazı gıda zehirlenmelerinin gıdalarla ilişkileri.

Gıda	İlişkili etken veya hastalık
Sığır ve domuz eti	Salmonella Staphylococcus aureus Clostridium perfringens Escherichia coli (EHEC) Bacillus cereus Yersinia enterocolitica Listeria monocytogenes Brucella cinsi Trichinella spiralis
Kümes hayvanları	Salmonella Staphylococcus aureus Campylobacter Clostridium perfringens Listeria monocytogenes
Yumurta	Salmonella Staphylococcus aureus
Süt ve krema	Salmonella Escherichia coli (EIEC ve EHEC) Yersinia enterocolitica Grup A streptokoklar Brucella Listeria monocytogenes
Sebzeler	Clostridium botulinum Salmonella Shigella Bacillus cereus Norwalk virusu
Balık	Clostridium botulinum Scombroid balık zehirlenmesi Diphyllobothrium latum Anisakiasis
İstakoz	Vibrio parahaemolyticus Vibrio cholerae (0 1 ve non-0 1) Hepatitis A virusu Norwalk ve Norwalk benzeri virüsler Paralitik istakoz zehirlenmesi Nörolitik istakoz zehirlenmesi
Çin yemekleri	Bacillus cereus (haşlanmış pirinçte) Monosodium glutamate zehirlenmesi
Karbonatlı içecekler	Ağır metal zehirlenmeleri
Bal	Clostridium botulinum

Gastrointestinal İnfeksiyonların Oluş Mekanizmaları

Bu tür infeksiyonların çoğu ekzojen kaynaklı ajanların gıda veya su ile alınmaları sonucu "akut infeksiyöz diare" şeklinde meydana gelmektedir. Her yıl tüm dünyada milyonlarca olgu belirlenmekte ve yaklaşık 5 milyon kişi bu hastalıklardan ölmektedir. Geçen on yıllık sürede yapılan binlerce çalışmada bu infeksiyonların klinik özellikleri, etiyojisi, toksinler, spesifik epidemiyolojik koşullar ve tanı yöntemleri konularında önemli bilgiler ortaya çıkmıştır(21).

İshalle seyreden hastalıkların etiyojisi ve fizyopatolojileri farklı olmakla birlikte çocuk ve erişkin hastalardaki seyirleri de farklılık göstermektedir. Ayrıca özel durumlarda ortaya çıkan kusma ve bulantı ile seyirli hastalıklar da, örneğin AIDS'li hastalar, turistik ishaller, nosokomial infeksiyonlar, çocuk yuvaları ve yaşlılar yurdu gibi institüsyonlardaki epidemik karakterdeki gastroenteritler vs göz önünde bulundurulmalıdır. Bu konu ayrı bir bölümde incelenecektir.

Akut infeksiyöz diare çoğu kez patojenik mikroorganizma ve/veya onların toksinlerinin oral yolla alınmaları ile oluşmaktadır. Bu mikroorganizmaların kaynağı genellikle insan veya hayvan dışkıları ile kontamine gıda ve sular, mikroorganizma ve/veya toksin içeren gıdalar ve kontamine el ve parmaklardır. Ayrıca spesifik bazı ajanların normal konak savunmasını aşmaları sonucu da bu tür hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bu konuda önemli olan konak savunması; a. midedeki asidik ortam, b. intestinal peristaltizm, c. barsaklardaki lenfoid doku ve d. sistemik immün sistemdir(13).

Akut infeksiyöz diare olgularının çoğunda etken olan mikroorganizmalar intestinal dokunun "crypta" hücrelerinin absorpsiyon yapan yüzeyel villus hücrelerini bozarlar veya hasara uğrattırır. Böylece hem suyun pasif absorpsiyonu engellenir, hem de sıvı kaybında artış meydana gelir. Sıvı kaybında, özellikle intestinal hücrelerde mikroorganizma toksinlerinin etkisiyle "adenyl cyclase" enziminin aktivasyonu, cAMP ve cGMP konsantrasyonunda artış ve sonuçta Na/Cl iyon dengesinde bozulma ve elektrolit kaybı önem taşır. Buna en güzel örnek *Vibrio cholerae* infeksiyonlarıdır.

İnvazyon Yetenekleri ile Gastroenteritis Yapanlar

Salmonella, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* gibi bazı mikroorganizmalar invazyon yetenekleri ile ilcal veya kolonik epiteliyumu salgıladıkları sitotoksini ile parçalarlar. Oluşan ülseryona bağlı olarak submukozal sıvının sızıntısı, kan ve hücrelerin barsak lumeninde toplanması ve buna bağlı olarak kanlı diare meydana gelmektedir. Epitel dokuya invaze olan mikroorganizmalar oluşturdukları lokal iltihabi cevap sonucu prostaglandin ve interlökin gibi değişik salgıların lokal artışına da sebep olurlar. Bu salgılar da sekresyon artışını, dolayısıyla sıvı kaybının yükselmesini etkiler.

Salmonella typhi dışındaki *Salmonella* infeksiyonlarına gıda zehirlenmeleri şeklinde sıklıkla rastlanmaktadır. Bulaş genellikle kanatlı eti, yumurta, sığır ve domuz eti ile olmaktadır(51). Sütle bulaşa da zaman zaman rastlanabilmektedir. Örneğin USA'da CDC raporlarına göre 1985 yılında 150,000 kişinin hastalanmasına neden olan *Salmonella typhimurium* infeksiyonu sütle bulaşmıştır(52). Genelde minimal infeksiyon dozu $10^6 - 10^9$ bakteri iken 1000 veya daha az *Salmonella*'nın da gastroenteritis yaptığı olgular vardır(7). Patogenez tam aydınlanamamıştır. Ancak mikroorganizmaların hem ince barsaklar, hem de kalın barsaklar mukozasına invaze oldukları bilinmektedir. Bakteriyel invazyonda hücre epidermal türeme faktör reseptörlerinin rol oynayabileceği son çalışmalarda gösterilmiştir(20).

Shigella'ya bağlı gastrointestinal infeksiyonlarda *Shigella sonnei* ve *Shigella flexneri*'ye ileri ülkelerde, *Shigella dysenteriae* ile *Shigella boydii*'ye de gelişmekte olan tropikal ülkelerde daha sık rastlanmaktadır. İnfeksiyon için 10 veya daha az bakteri yeterli olmaktadır. Shigellosis'te patogenez hem bakterinin invazyon yeteneği, hem de toksin salgılama özelliği ile belirlenmektedir. EIEC'lerde olduğu üzere taşıdıkları 140-megadalton plasmidleri bunların virulan özellikleri açısından önemlidir. Çünkü invazyon özelliği için gerekli olan multipl genler kromozomla birlikte bu plasmid üzerindedir(24). Yeni bulgulara göre *Shigella*'lar sitoplasmik invazyona gerek duyulan bir mekanizma ile makrofajların "apoptosis"ine, yani nekrozdan farklı programlanmış hücre ölümüne sebep olmaktadır(58).

Escherichia coli'nin bazı O-serotipleri (O28ac, O29, O124, O136, O143, O144, O152, O164 ve O167) enteroinvasiv *Escherichia coli* (EIEC) olarak bilinirler ve shigellosis'ten

ayrılmayan bir klinik tablo oluştururlar. EIEC suşları da 140-megadalton bir plasmid taşırlar ve bir dizi dış membran proteinlerinin oluşumunu kodlarlar.

Campylobacter cinsi mikroorganizmalar yabani ve evcil hayvanların barsaklarında kommensal yaşarlar. Yaz ve sonbahar aylarında artan infeksiyonlar oluştururlar. İleri ülkelerde gittikçe artan oranda *Campylobacter* infeksiyonlarına, özellikle *Campylobacter jejuni* ile, rastlanmaktadır ve infeksiyon kaynağı olarak süt ve az pişmiş yenilen kanatlı eti bildirilmektedir. Örneğin 1985'de Amerika'da yapılan bir çalışmada yılda 2 milyon olgu ile campylobacteriosis'in gıda zehirlenmeleri olgularında önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir(49). *Campylobacter* infeksiyonlarının patogenezi tam aydınlanamamıştır. İnfeksiyon jejunum, ileum ve kolonlarda yerleşir, inflamasyon ve ülserasyon bazı hastalarda görülür, fakat bulguların spektrumu değişkendir. Bazı ekzotoksinler bakteriden izole edilmiş ancak patogenezdaki rolleri tam gösterilememiştir(56).

Vibrio parahaemolyticus özellikle deniz ürünlerinin yenilmesi ile gıda zehirlenmeleri oluşturur. Japonya'da gıdaya bağlı bakteriyel infeksiyonların yaklaşık % 60'ından bu bakteri sorumludur(15). *V.parahaemolyticus* tarafından salgılanan toksinlerin spektrumu tam açıklanamamıştır. Ancak salmonellosis'te olduğu üzere bakterilerin ince barsak mukozasına invaze olduklarını gösteren bulgular elde edilmektedir(11).

Yersinia enterocolitica gıdaya bağlı infeksiyonlara sebep olan diğer bir patojendir. Hayvanlarda geniş bir doğal rezervuara sahip olmaları nedeniyle özellikle et ve süt ürünleri ile bulaşmaktadır. *Y.enterocolitica* diğer bakterilerden farklı olarak +4 derecede çoğalabildiği için soğukta saklanan ve çiğ yenilen etlerde infeksiyon riski artmaktadır(27). *Yersinia* ile oluşan gıdaya bağlı infeksiyonlarda patogenez mikroorganizmanın terminal ileum mukozasına invaze olma yeteneği ve inflamasyonlu diare oluşturması ile belirlenmektedir. 1985'de nadiren gıdaya bağlı infeksiyon yapan *Yersinia pseudotuberculosis*'te bir "invasin" geni belirlenmiş ve bu genin yine "invasin" denen 108-kd ağırlığında bir yüzeyel proteini kodladığı gösterilmiştir(32). Daha sonra benzer iki gen; *inv* ve *ail* (attachment-invasion lokusu için), *Y.enterocolitica*'da belirlenmiştir(40). Bu proteinlerin bakteri hücrelerinin memeli hücrelerine girişini gerçekleştirme mekanizması tam anlaşılamamıştır; ancak invasin proteininin "beta-1-integrin"ler olarak bilinen endojen hücre proteinleriyle reaksiyona girdikleri bilinmektedir(33). İntestinal epitel hücrelere penetre olduktan sonra bakteriler lokal lenf bezlerine göçerler, ancak hücreleri terketme mekanizması tam bilinmemektedir. *Yersinia enterocolitica* aynı zamanda virulansla ilgili plasmid taşımaktadır ve bu plasmid üzerinde ek virulans genleri yer almaktadır(46).

Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) ilk kez 1982'de 47 kişiyi etkileyen bir salgında izole edilmiş(50) ve kanlı diare yanında "hemolitik-üremik sendrom" ile de ilişkisi olduğu belirlenmiştir(34).EHEC (serotip O157:H7) kolonik epiteliyuma yapışma ve onu yoketme özelliğine sahiptir. Tüm suşlar protein yapısında bir sitotoksin salgırlar. Bu toksin "Shiga toksin" ile yakın benzerlik gösterir ve insan 28s rRNA'yı benzer şekilde inaktive eder. Ayrıca biraz farklı iki toksin daha izole edilmiştir; *Shiga* benzeri toksin I ve II veya SLT I ve SLT II(43). Bu iki toksinle ilgili genler bir faj DNA'sınca kodlanmaktadır(44). EHEC'lere bağlı hemolitik üremik sendromlarda SLT I ve SLT II lamina propria'da lokal endotelial yıkım, mikroanjyopatik hemoliz ve hemolize bağlı renal hasar olmaktadır.

Ayrıca *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*(10), *Entamoeba histolytica*(57), *Arizona hinshawii*(26), *Aeromonas hydrophila* ve *Plesiomonas shigellois*(30) invazyon yetenekleri ile gıdaya bağlı inflamasyonlu diare oluştururlar. Bunlardan *Salmonella typhi* ve *paratyphi*, tifo ve paratifo infeksiyonları olarak özellikle geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde büyük önem taşırlar. İnvazyon yeteneklerinin yanında salgıladıkları enterotoksin ve sitotoksinleri ile tipik hastalık tablosunu oluştururlar(48). İnfeksiyon dozunun 17 bakteriden az veya 10⁹'dan fazla olabileceği gösterilmiştir. İshalle karakterize infeksiyon oluşturması *Vibrio cholerae* veya patojen *E.coli*'ye benzemektedir(10).

Toksik Özellikleri Ön Planda Olan Ajanlar

Salgıladıkları enterotoksinler ile inflamasyonsuz gastroenteritis yapan mikroorganizmalar arasında başta *Vibrio cholerae* olmak üzere enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus*

cereus bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar kolondan çok, ince barsakları etkilerler. Birçoğu adherens özellikleri ile intestinal epitelyuma yapışırlar, ancak dokuyu parçalamazlar veya kalıcı bir hasar oluşturmazlar. Toksinlerin etkisi ile biyokimyasal düzeyde intestinal sekresyon artışı stimüle ederek bol, sulu ve kansız diare oluştururlar. Bu tür diareler sıklıkla artan peristaltizm ve luminal sıvıya bağlı olarak gelişen bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi üst gastrointestinal belirtilerle birlikte seyreder.

Vibrio cholerae ve biyotip El-Tor genelde suya bağlı epidemiler şeklinde görülür. Ancak bölgesel koşullara bağlı olarak gıda ve kişiden kişiye bulaş şeklinde de ortaya çıkabilir(9). Yaklaşık 10^9 kadar bakteri alınması infeksiyonu başlatması açısından yeterlidir. Ancak bireylerin mide içerikleri bikarbonat veya antiacidlerle nötralize edilir ise 10^{12} vibrio da klasik kolera sendromuna ortaya çıkarabilir. Vibriolar hareketleri ile müköz örtüyü aşarak epitel hücrelerinin mikrovilluslarına yapışırlar. burada hızla çoğalarak salgıladıkları kromosomal özellikteki enterotoksinleri ile tipik tabloyu oluştururlar. İki komponentten oluşan kolera toksininin beş altbirimli ve halka şeklinde dizilmiş B-komponenti intestinal epitel hücre yüzeyindeki spesifik GM_1 gangliosid reseptörlerine bağlanarak iki altbirimden oluşan A-komponentinin hücre içerisine girişi sağlanır. A_1 alt birim bir dizi aşamada "adanyl cyclase" sistemini aktive eder ve intrasellüler cyclic adenosin monophosphate (cAMP) konsantrasyonunu artırır(39). cAMP sodyum iyonlarının emilimini engeller ve sodyum bikarbonat ve potasyumun barsak lumenine geçişini aktive ederek elektrolit kaybına sebep olur.

Normal barsak florasında bulunan *Escherichia coli*'lerin ishallerde hastalıklarda ajan olabilecekleri 1800'lü yılların sonlarına doğru düşünülmüş, ancak 1945'de John Bray tarafından İngiltere'de çocuklardaki yaz ishallerinde gösterilmesi ile kesinlik kazanmıştır(8). Enteropatojenik *E.coli* (EPEC) bir dizi virulans faktörlerine sahiptir ve özellikle çocuklarda tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. *Vibrio cholerae*'de olduğu üzere intestinal müköz örtüyü aşarak ileum ve kolondaki epitel hücrelerine absorbe olur. Yapışmada plasmide bağlı genlerle oluşturulan pililer rol oynarlar. Daha sonra yine plasmide bağlı olarak salgılanan ısıya duyarlı toksinin (LT) hücre yüzeyindeki GM_1 gangliosid reseptörlerine bağlanarak hücrede cAMP artışına ve buna bağlı olarak sıvı ve elektrolit kaybına sebep olurlar(45).

Clostridium perfringens birçok ileri ülkede *Salmonella* ve *S.aureus*'tan sonra gıdaya bağlı hastalıklarda üçüncü sırada yer almaktadır(1). Özellikle A toksin tipi suşlar değişik gıdalarla ve yaklaşık 10^8 canlı vejetatif formda alındıklarında salgılanan 34 kd protein yapısında enterotoksine bağlı gıda zehirlenmesi yaparlar. Spor forma dönüşme sırasında salgılanan toksin absorpsiyonda bozulma, metabolitik aktivitede ve hücrelerde yapısal değişimlere bağlı gastrointestinal bozukluk meydana getirir(37).

Clostridium botulinum gıdaya bağlı intoksikasyon yanında yara ve infant botulismusu yapar. Salgıladığı güçlü ekzotoksini ile nörolojik belirtilerin ön planda olduğu tipik gıda zehirlenmesi oluşturur. Dolayısıyla gastroenterit etkeni olarak düşünülmemelidir.

Clostridium difficile ile oluşan infeksiyon özel bir durumu yansıtır, çünkü antibiyotiğe bağlı diare ve "pseudomembranous colitis" (PMC) olgularının en önemli nedenidir. İlk kez 1935'de Hall ve O'Toole(25) tarafından insan için nonpatojen bakteri olarak izole edilmiş, ancak 1970'li yılların sonundan itibaren önemli günümüze kadar gittikçe artmıştır(4,5). Antibiyotiğe bağlı kolitiz olgularının % 65-70'i ve antibiyotiğe bağlı diare olgularının da yaklaşık % 11-33'ü *C.difficile* tarafından oluşturulmaktadır(38). *C.difficile*'nin infeksiyon yapmasında üç özelliği önemlidir: a. ilk kez Taylor ve ark.(54) tarafından belirlenmiş olan ve enterotoksin özelliğindeki toksin A (keza D-I;15 olarak da tanımlanır), b. sitotoksin özelliğindeki toksin B (D-2;15) ve c. intestinal düz kaslarda kontraksiyonu artıran bir "motility - altering factor"(2). Bu sonuncu faktör A ve B toksinlerinden farklıdır. Patogenezde ilk aşama toksin A'nın ileal epitel hücreleri üzerindeki glikoprotein yapısında ve galaktoz içeren spesifik reseptörlere bağlanmasıdır(47). Bu reseptörlere kolera toksini veya toksin B bağlanmamaktadır. Bir ila iki saatlik latent bir dönemi takiben hücre yapısında değişim meydana gelmekte, örneğin filamentöz aktinin depolimerizasyonu ve transepitel permeabilitenin artışı gibi(29), daha sonra makrofaj ve mast hücrelerinin aktivasyonu ve nötrofillerin mobilizasyonu ile akut bir iltihabi cevap oluşmaktadır.

Bu inflamasyon oluşumunun mekanizması komplekstir ve bir dizi mediatör ve sitokinler, örneğin prostoglandin E2, leukotriene B4, leukotriene C4, trombosit aktive edici faktör, interlökin 1 ve 8 ve histamin gibi, rol oynamaktadır(35). Toksin A ile oluşan intestinal inflamasyonda nötrofillerin etkilenen intestinal bölgeye geçişi ve mukozanın hasar görmesi önemlidir. Çocukluk çağında *C.difficile* ile oluşan antibiyotiğe bağlı kolitis olgularının sık görülmemesi çocuklarda spesifik reseptörlerin henüz gelişmemiş oluşu veya az reseptör bulunuşu ile açıklanmaktadır(16).

Staphylococcus aureus'a bağlı gıda zehirlenmeleri salt intoksikasyon tipindedir. Olguların % 75'i bulantı, kusma ve karın ağrısı şeklindedir. Bunu takiben % 68 olguda ishal görülmektedir. Etken, bakteri tarafından salgılanan ve gıdada biriken protein yapısında, mol ağırlığı 28-35 kd olan ısıya dirençli enterotoksindir. Enterotoksin A'dan E'ye kadar farklı serolojik tipte görülmektedir ve olguların % 55'inde A tipi toksin belirlenmektedir. Bu toksinlerin bazıları ile ilgili genler plasmid orijindir, ancak toksin A geni bir bakteriyofaj DNA'sında bulunmaktadır(6). Toksinin etki mekanizması tam bilinmemektedir. Ancak hayvan modellerinde barsaklardan su ve elektrolit salgılanmasına sebep olduğu ve enterik otonomik duyu nöronlarını stimule ederek kusma oluşturduğu gösterilmiştir(36).

Bacillus cereus iki farklı gastrointestinal sendrom oluşturmaktadır; birisi akut kusma sendromu, diğeri de ishal sendromudur. Akut kusma sendromu stafilokok gıda zehirlenmesine benzer şekilde gelişir ve genellikle çin lokantalarında haşlanmış pirinçle ilgili gıdaların alınmasını takiben ortaya çıkar(44). Emetik toksin düşük mol ağırlığında (10 kd altında) 121°C ısıya 90 dakika dayanıklı, keza tripsin ve pepsine dirençli bir polipeptittir. İshal oluşturan toksin ise 38-46 kd ağırlığında ısıya duyarlı bir polipeptid olup intestinal epitel hücre kültürlerinde intrasellüler cAMP oluşumunu stimule etmektedir(55).

Bunların dışında bakteriyel ajanlar olarak *Listeria monocytogenes*, *Brucella* türleri ve A grubu streptokok infeksiyonları sırasında da gastrointestinal belirtiler ortaya çıkmaktadır(14, 19,53).

Klinik Belirtilerine göre Gastroenteritler

Kusma, bulantı, karın ağrısı ve değişik karakterde ishallerle belirgin gastroenteritler kişilere göre, etkenlerinin farklılıklarına göre ve hatta mevsimsel özelliklere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu olguları şu şekilde özetlemek mümkündür:

Bulantı ve kusma ile seyirli inflamasyonsuz diareler: Bu tür gastroenteritlerin oluşumunda viral, enterotoksijenik bakteriyel ve invaziv özellikte olmayan paraziter ajanlar etkilidir(23):

A. Yeni doğan bebeklerdeki epidemik ishaller: Özellikle enteropatojenik *Escherichia coli* serotipleri.

B. Weanling diarrhea (Sütten kesilmede görülen ishal): Hijyen koşulları iyi olmayan bölgelerde yaşayan 6-24 ay arasındaki bebeklerde görülür. Başta *Rotavirus* ve ETEC olmak üzere enterotoksin salgılayan *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Aeromonas* ve *E.coli* gibi bakterilerce oluşturulur.

C. Akut bulantı ve kusma (Kış kusma hastalığı veya viral gastroenteritis): Özellikle Kasım-Şubat arası görülür. Etkenler; *Norwalk* virusu ve *Calicivirus*, *Astrovirus* ve diğer *Norwalk* benzeri viruslardır.

D. Erişkinlerdeki inflamasyonsuz diareler: *C.difficile*, *C.perfringens*, *B.cereus*, *S.aureus*, endemik bölgelerde *V.cholerae* ve *V.El Tor* gibi bakteriyel ajanlar yanında, başta *Rotavirus* ve *Norwalk* virusu olmak üzere adenoviruslar ve *Coxsackie* gibi viral ajanlar sorumlu olabilirler.

E. AIDS'li hastalarda diare: Hastaların yaklaşık % 50-60'ında görülmektedir. Etken olarak aşağıdaki ajanlar izole edilmektedir:

Viral	<i>Cytomegalovirus</i>
Bakteriyel	<i>Salmonella</i>
	<i>Campylobacter</i>
	<i>Shigella</i>
	<i>C.difficile</i>

	<i>V.parahaemolyticus</i>
	<i>Mycobacterium</i>
Fungal	<i>Candida</i>
Paraziter	<i>Cryptosporidium</i>
	<i>Microsporidia</i>
	<i>E.histolytica</i>
	<i>G.intestinalis</i>

F. Bazı "institution"larda görülen diareler: Hastane, bakım evleri ve huzur evleri gibi yerlerde bazı enterik patojenlere bağlı infeksiyonlar daha sık görülmektedir.

G. Turistik ishaller: Gelişmiş ülkelerde daha sık olmak üzere tüm ülkelerde turizm hareketine bağlı olarak 5-10 gün süren ishaller şeklinde görülmektedir. İlk planda ETEC, *Shigella*, *Salmonella*, *C.jejuni*, *V.parahaemolyticus* ve *Rotavirus* olmak üzere diğer viral, bakteriyel ve paraziter ajanlarla meydana gelmektedir.

H. Kronik inflamasyonsuz diareler: Infeksiyöz etioloji olarak; giardiasis, "tropical sprue-like syndrome", bakteriyel "owergrowth syndrome" ve *Cryptosporidium* veya *Isospora belli* (özellikle immun yetmezlerde) infeksiyonları söz konusudur.

Antibiyotiğe bağlı kolitis: 1960-1970 yılları arasında çok az olgu belirlenmiş, fakat özellikle linkomisin, klindamisin ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasından sonra olgu oranında büyük artış görülmüştür. Daha önce belirtildiği üzere bu olguların çoğunda *C.difficile* sorumlu bulunmaktadır. Az olguda da *S.aureus* etken olarak belirlenmektedir(17).

İnflamasyonlu enteritis (Inflammatory enteritis): İnce barsakların distal bölgelerinde ve kolonda spesifik ajanlarla oluşturulan infeksiyonlardır. Örneğin campylobacteriosis, salmonellosis, shigellosis ve amibiasis ile "necrotizan enterik sendrom" ve yine antibiyotiğe bağlı enterokolitis gibi. Bu grupta bulunan infeksiyonları kendi aralarında aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür(22):

A. Akut dizanterik infeksiyonlar: Hipokrat'tan beri var olan, dışkıda kan ve müküs görünmesi ile kısaca tanımlanabilen infeksiyonlar gastrointestinal hastalıkların önemli bir bölümünü oluştururlar. Bunlar:

- Basiller dizanteriler: *Shigella* ve EIEC
- Enterohemorajik *E.coli*: Özellikle O157:H7 serotipi
- *Campylobacter* enteritisi: Özellikle *C.jejuni*
- Amibik dizanteri: *Entamoeba histolytica*
- Siliyar dizanteri: *Balantidium coli*
- Bilharzial dizanteri: *Schistosoma mansoni* ve *S.japonicum*
- Diğer paraziter ajanlara bağlı diareler: Örneğin *Trichinella spiralis*'e bağlı dizanteri
- Diğer bakteriyel ajanlara bağlı dizanteriyel infeksiyonlar: *V.parahaemolyticus*, diğer holofilik vibriolar, *S.typhi* ve diğer *Salmonella* infeksiyonları, *Y.enterocolitica*, gonokoksik proktitis ve spiriller dizanteri.

B. Bebeklerde görülen "nekrotizan enterokolitis" (NEC): İlk kez 1963 ve 1965 yıllarında "diffuse fulminant necrotizan colitis syndromu" olarak bildirilmiştir(41). Viral fungal ve bakteriyel ajanlarla oluşabilmektedir.

C. Erişkinlerdeki nekrotizan enterokolitis (Enteritis necroticans): İlk kez Almanya'da "Darmbrand" adı altında bildirilmiştir(28). Oluşumu ile ilgili farklı teoriler bulunmaktadır. Ancak en önemlisi *Clostridium perfringens* tip C'nin alfa ve beta toksinleri ile oluştuğudur.

D. Pseudomembranous enterocolitis (*C.difficile* colitis): İlk kez 1883'de Coats tarafından bildirilmiş ve 1893'de Finney tarafından "postoperative and diphtheric enteritis" ismi ile yayınlanmıştır(53,54).

- E. Kronik iltihabi enteritisler: Değişik mikrobik ajanlarla oluşturulurlar. Bunlar:
 - Kronik *E.coli* diareleri: Hemolizin ve nekrotoksin salgılayan serotipler önemli
 - Gastrointestinal tüberküloz: Primer veya sekonder
 - Candidiasis

- Güney Amerika blastomycosis'i
- Phycomycosis
- Histoplasmosis
- Sifiliz
- Paraziter hastalıklar: *Isospora belli* ve *Cryptosporidium*.

Enterik ateş ve ateşle seyirli diğer enfeksiyonlar: Akut gastroenteritis dışında bazı enterik enfeksiyonlar karın ağrısı, bazen ishal ve karın ağrısı ile karakterizedir. Bunlar arasında özellikle enterik ateş, mezenteriyel adenitis ve eozinofilik diare önemlidir:

A. Enterik ateş: Prototip *S.typhi* enfeksiyonudur.

B. Mezenteriyel adenitis: Preantibiyotik dönemde özellikle beta-hem.streptokoklar en sık etiyolojik ajan olarak bildirilmiştir. Günümüzde ise *Yersinia enterocolitica* ve *Y.pseudotuberculosis* bu tür olgulardan sorumlu tutulmaktadır.

C. Eosinophilia ile belirgin diareler: Olguların çoğundan helmintler sorumludur. Ancak nedeni belirlenmemiş beş hastalık da benzer belirti göstermektedir. Bunlar:

- Eosinophilic gastroenteritis
- Dermatitis herpetiformis
- Periarteritis nodosa
- Regional enteritis
- Ulcerative colitis

Gıda zehirlenmeleri (Food-borne disease): Patogenez ve klinik tablo açısından gıdaya bağlı hastalıkları iki gruba ayırmak gerekmektedir: (a) Mikrobik ajanlar veya onların toksinleri ile oluşanlar, (b) kimyasal ajanlarla oluşanlar(31).

A. Mikrobik ajan veya onların toksinleri ile oluşan gıda zehirlenmeleri: Bunları da kendi arasında gıda ile alındıktan sonra ortaya çıkmalarına göre tekrar gruplandırmak mümkündür:

- 1 ila 6 saat içerisinde bulantı ve kusma ile seyredenler: *S.aureus* ve *B.cereus* intoksikasyonları.

- 8 ila 16 saat içerisinde karın ağrısı ve ishal ile seyredenler: *C.perfringens* ve *B.cereus* enfeksiyonları.

- 16 ila 48 saat içerisinde ateş, karın ağrısı ve ishale seyredenler: İnvazyon yeteneği ile hastalık yapan bakteriyel ajanlar, örneğin *Salmonella*, *Shigella*, *C.jejuni*, *V.parahaemolyticus* ve EIEC etken olabilmektedir.

- 16 ila 72 saat içerisinde karın ağrısı ve sulu ishal ile seyredenler: Etken genellikle ETEC, *V.parahaemolyticus*, *V.cholerae* non O1, *V.cholerae* O1 (endemik bölgelerde), *C.jejuni*, *Salmonella* ve *Shigella* cinsleridir.

- 16 ila 48 saat içerisinde karın ağrısı ve ateşle seyredenler: Etken özellikle *Y.enterocolitica*'dır.

- 72 ila 120 saat içerisinde gelişen ateşsiz, fakat kanlı diare ile seyirli: *E.coli*'nin O157:H7 serotipi sorumludur.

- 18 ila 38 saat içerisinde bulantı, kusma, ishal ve felçle karakterize: *C.botulinum*, A,B ve E serotipi suşları.

B. Non-mikrobik, kimyasal ajanlarla oluşan gıda zehirlenmeleri: Bu grupta bakır, çinko, kadmium gibi metal zehirlenmeleri, balık ve kabuklu deniz ürünleri, örneğin midye ve istakoz gibi, ve mantar zehirlenmeleri bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Allen SD, Baron EJ: Clostridium, "Ballows A et al (Ed): *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed" p.505, Am Soc Microbiol, Washington (1991).
- 2- Banno Y, Kobayashi T, Kohno H, et al: Biochemical characterization and biologic actions of two toxins (D-1 and D-2) from Clostridium difficile, *Rev Infect Dis* 6:S11 (1984).
- 3- Bean NH, Griffin PM, Goulding JS, et al: Foodborne disease outbreaks, 5-year summary, 1983-1987, *MMWR* 39 (Surveill Summ 1):15 (1990).
- 4- Bartlett JG: Antibiotic-associated colitis, *Dis Month* 30: 1 (1984).

- 5- Bartlett JG: Clostridium difficile: Clinical consideration, *Rev Infect Dis 12 (Suppl 1):S243* (1990).
- 6- Beiley MJ, Mckalanos JJ: Staphylococcal enterotoxin A is encoded by phage, *Science 229:185* (1985).
- 7- Blaser MJ, Newmann LS: A review of human salmonellosis: I. Infective dose, *Rev Infect Dis 4:1096* (1982).
- 8- Bray J: Isolation of antigenically homogeneous strains of Bact. coli neapolitanum from summer diarrhoea of infants, *J Path Bact 57:239*(1945).
- 9- Center for Disease Control: Uptake: Cholera outbreak - Peru, Ecuador, and Colombia, *MMWR 40:225* (1991).
- 10- Chalker RB, Blaser MJ: A review of human salmonellosis. III. Magnitude of salmonella infection in the United States, *Rev Infect Dis 10:111* (1988).
- 11- Chatterjee BD: Intero-invasiveness model of vibrio parahaemolyticus, *Indian J Med Res 79: 151* (1984).
- 12- Coats J: *A Manual of Pathology*, p 567, Henry C Lea's Sons, Philadelphia (1983).
- 13- Cohen MB, Gianella RA: Bacterial infections: Pathophysiology, clinical features, and treatment, "Phillips SF, PembertonJH, Shorter RG (eds): *The Large Intestine: Physiology, Pathophysiology, and Disease*, p 395, Raven Press, New York (1991).
- 14- Decker MD, Lavelly GB, Hutcheson RH, et al: Food-borne streptococcal pharyngitis in a hospital pediatrics clinic, *JAMA 253:679* (1985).
- 15- Doyle MP: Pathogenic Escherichia coli, Yersinia enterocolitica, and Vibrio parahemolyticus, *Lancet 336:1111* (1990).
- 16- Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, et al: Diminished Clostridium difficile toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor, *J Clin Invest 90:822* (1992).
- 17- Fekety R: Antibiotic-associated colitis, "Mandel GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3rd ed" p 863, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 18- Finney JMT: Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus, *Bull John Hopkins Hosp 4:53* (1893).
- 19- Fox MD, Kaufman AF: Brucellosis in the United States, 1965-1974, *J Infect Dis 136:312* (1977).
- 20- Galan JE, Pase J, Hayman MJ: Involvement of the epidermal growth factor receptor in the invasion of cultured cell by Salmonella typhimurium, *Nature 357:588* (1992).
- 21- Guerrant RL: Gastrointestinal infection and food poisoning, "Mandel GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3rd ed" p 837, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 22- Guerrant RL: Inflammatory enteritis, "Mandel GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3rd ed" p 870, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 23- Guerrant RL: Nausea, vomiting and noninflammatory diarrhea, "Mandel GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3rd ed" p 831, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 24- Hale TL- Daks V, Formal SB: Identification and antigenic characterization of virulence-associated, plasmid coded protein of Shigella spp and enteroinvasive E coli, *Infect Immun 50:620* (1985).
- 25- Hall IC, O'Toole E: Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficile, *Am J Dis Child 49:390* (1935).
- 26- Hall ML, Rowe B: Salmonella arizonae in the United Kingdom from 1966 to 1990, *Epidemiol Infect 108:59* (1992).
- 27- Hanna MO, Stewart JC, Zink DL, et al: Development of Yersinia enterocolitica on raw and cooked beef and pork at different temperatures, *J Food Protection 42:1180* (1977).
- 28- Hansen K, Jeckeln E, Jochime J, et al: *Darmbrand-Enteritis Necroticans*, Georg Thiem Verlag, Stuttgart (1949).
- 29- Hecht G, Pothoulakis C, LaMont JT, et al: Clostridium difficile toxin A perturbs cytoskeletal structure and junction permeability in cultured human epithelial cells, *J Clin Invest 82:1516* (1988).
- 30- Holmberg SD, Farmer JJ III: Aeromonas hydrophilia and Plesiomonas shigellois as causes of intestinal infections, *Rev Infect Dis 6:663* (1984).
- 31- Hughes JM, Tauxe RV: Food-borne disease, Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3rd ed" p 893, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 32- Isberg RR, Falkow S: A single genetic locus encoded by Yersinia pseudotuberculosis permit invasion of cultured animal cells by Escherichia coli K-12, *Nature 317:262* (1985).
- 33- Isberg RR, Leong JM: Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasins, a protein that promote bacterial penetration into mammalian cells, *Cell 60:861* (1990).
- 34- Karmali MA, Petric M, Lim C, et al: The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing Escherichia coli, *J Infect Dis 151:775* (1985).

- 35- Linevsky J, Becker S, Pothoulakis C, et al: Clostridium difficile toxin A stimulates release of mast cell mediators in rabbit ileal loops (abstract), *Gastroenterology* 98:A459 (1990).
- 36- Liu CT, DuFault BR: Effect of intestinal infusion of staphylococcal enterotoxin B (SEB) on water and electrolyte fluxes: Possible mechanisms of diarrhea, *Physiologist* 20:57 (1977).
- 37- McDonnell JL: In vivo effects of Clostridium perfringens enterotoxin, *Am J Clin Nutr* 32:210 (1979).
- 38- McFarland LV, Stamm WE: Review of Clostridium difficile - associated disease, *Am J Infect Control* 14:99 (1986).
- 39- Middlebrook JL, Dorland RB: Bacterial toxins: Cellular mechanism of action, *Microbiol Rev* 48:199 (1984).
- 40- Miller VL, Falkow S: Evidence for two genetic loci in Yersinia enterocolitica that can promote invasion of epithelial cells, *Infect Immun* 56:1242 (1988).
- 41- Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, et al: Necrotizing enterocolitis in premature infants, *J Pediatr* 66:697 (1965).
- 42- Mortimer PR, McCann G: Food poisoning episodes associated with Bacillus cereus in fried rice, *Lancet* i:1043 (1974).
- 43- O'Brien AD, Holmes RK: Shiga and shiga-like toxins, *Microbiol Rev* 51:206 (1987).
- 44- O'Brien AD, Newland JW, Miller RK, et al: Shiga-like toxin-converting phages from Escherichia coli strains that cause hemorrhagic colitis or infantile diarrhea, *Science* 226:694 (1984).
- 45- O'Loughlin EV, Scott RB, Gall DG: Pathophysiology of infectious diarrhea: Changes in intestinal structure and function, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12:5 (1991).
- 46- Portnoy DA, Moseley SL, Falkow S: Characterization of plasmids and plasmid-associated determinants of Yersinia enterocolitica pathogenesis, *Infect Immun* 51:775 (1981).
- 47- Pothoulakis C, LaMont JT, Eglow R, et al: Characterization of rabbit ileal receptors for Clostridium difficile toxin A: Evidence for a receptor - coupled G-protein, *J Clin Invest* 88: 119 (1991).
- 48- Reitmeier JC, Peterson JW, Wilson KJ: Salmonella cytotoxin: A component of bacterial outer membrane, *Mikrobiol Pathogen* 1:503 (1986).
- 49- Riley LW, Finch MJ: Results of the first year of national surveillance of campylobacter infections in the United States, *J Infect Dis* 151:956 (1985).
- 50- Riley LW, Remmis RS, Helgerson SD, et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype, *N Eng J Med* 308:681 (1982).
- 51- Roberts D: Salmonella in chilled and frozen chicken, *Lancet* 337:984 (1991).
- 52- Ryan CA, Hargrett-Bean NT, et al: Massive outbreak of antimicrobial resistant Salmonellosis traced to pasteurized milk, *JAMA* 258:3269 (1987).
- 53- Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi R, et al: Epidemic listeriosis - evidence for transmission by food, *N Engl J Med* 308:203 (1983).
- 54- Taylor NS, Thorne GM, Bartlett JG: Comparison of toxins produced by C.difficile, *Infect Immun* 34:1036 (1981).
- 55- Turnbull PCB, Kramer JM, Jorgensen K: Properties and production characteristics of vomiting, diarrheal, and necrotizing toxins of Bacillus cereus, *Am J Clin Nutr* 32:219 (1979).
- 56- Van Supreeuwel JP, Duursma GC, Meijer CJLM, et al: Campylobacter colitis: Histologic, immunohistochemical and ultrastructural findings, *Gut* 26:945 (1985).
- 57- Walsh JA: Prevalence of Entamoeba histolytica infection, "Ravdin JI (ed): *Amebiasis : human Infections by Entamoeba histolytica*" p 83, John Wiley, New York (1988).
- 58- Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ: Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages, *Nature* 358:167 (1992).