



# Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Saptanan Viral ve Paraziter Gastroenterit Etkenleri ve Metronidazol Tedavisi

## Viral and Parasitic Gastroenteritis Agents and Metronidazole Treatment in Diyarbakir Children's Hospital

Fatma BACALAN<sup>1</sup>, Fatih ÇAKIR<sup>2</sup>, Safinaz DEMİRKAYA<sup>3</sup>, Nida ÖZCAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup>Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

**Makale atfı:** Bacalan F, Çakır F, Demirkaya S, Özcan N. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde saptanan viral ve paraziter gastroenterit etkenleri ve metronidazol tedavisi. FLORA 2019;24(3):227-35.

### ÖZ

**Giriş:** Akut gastroenterit (AGE) etkenleri, bölgelerin hijyen ve sanitasyon koşullarına ve hastaların yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir. Rotavirüs her yaş grubunda en sık bildirilen etkindir, adenovirüs ise genellikle sporadik olgularda saptanır. Giardia lamblia dünyada yaygın olarak görülen, gastroenterit etkeni bir protozoondur. Giardiya insidansı çevre sanitasyon koşullarının yetersiz olduğu bölgelerde %40'lara yaklaşır. Amibik kolit, Entamoeba histolytica'nın neden olduğu, nadir görülen ancak tanısında sorunlar yaşanan bir parazit enfeksiyonudur. Metronidazol, anaerob bakteri ve protozoonlara etkili sentetik 5-nitroimidazol türevidir. Amebiyaz ve giardiya tedavisinde yaygın olarak reçete edilen metronidazolün gereksiz kullanımı, intestinal disbiyozun yanı sıra antibiyotik direncine de neden olabilir. Bu çalışmada, AGE tanısıyla hastanemize başvuran hastaların dışkı örneklerinde rotavirüs, adenovirüs, G. lamblia ve E. histolytica varlığı ve hastalara metronidazol reçete edilme durumu araştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi klinik ve polikliniklerinden AGE ön tanısıyla Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 6 ay-16 yaş arasındaki 8874 hastaya ait dışkı örnekleri retrospektif olarak incelendi. Rotavirüs, adenovirüs, G. lamblia ve E. histolytica/dispar etkenlerinin varlığı RIDASCREEN® (R-biopharm AG, Almanya) ticari kitleri kullanılarak enzim immünassay (EIA) yöntemiyle araştırıldı. Taze dışkı örnekleri nativ-lugol (NL) yöntemiyle G. lamblia ve E. histolytica kist ve trofozoit varlığı açısından da değerlendirildi.

**Bulgular:** İncelenen 8874 dışkı örneğinde en sık saptanan etken G. lamblia (1730 örnek, %19.5) olup, onu rotavirüs (1083 örnek, %12.2) izlemiştir. Örneklerin 276 (%3.1)'sında adenovirüs, 189 (%2.2)'unda ise E. histolytica/dispar saptanmıştır. Metronidazol reçete edilen toplam 3162 hastanın 1730'unda G. lamblia, 124'ünde rotavirüs, 194'ünde E. histolytica/dispar, 35'inde adenovirüs saptanırken 1079 hastada bu etkenlerin hiçbiri saptanmamıştır. Dışkı örneğinde G. lamblia veya E. histolytica/dispar saptanmayan 6950 hastanın 1238 (%17.8)'ine metronidazol reçete edilmiştir.

**Sonuç:** Mikroskopik inceleme ve yüksek duyarlılıkta antijen testi uygulanan bir merkezde giardiya veya amibik kolit laboratuvar bulgusu olmadan metronidazol reçete edilme oranı yüksektir. Akut gastroenterit tanısında laboratuvar yöntemlerinin doğru ve yerinde kullanılması ve tedavinin laboratuvar destekli tanı sonrasında düzenlenmesi gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut gastroenterit; Giardia lamblia; Entamoeba histolytica; Metronidazol

## ABSTRACT

### Viral and Parasitic Gastroenteritis Agents and Metronidazole Treatment in Diyarbakir Children's Hospital

Fatma BACALAN<sup>1</sup>, Fatih ÇAKIR<sup>2</sup>, Safinaz DEMİRKAYA<sup>3</sup>, Nida ÖZCAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Medical Microbiology, Diyarbakir Pediatric Hospital, Diyarbakir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Dicle, Diyarbakir, Turkey

<sup>3</sup>Microbiology Laboratory, Diyarbakir Pediatric Hospital, Diyarbakir, Turkey

**Introduction:** Acute gastroenteritis (AGE) agents vary according to the hygiene and sanitation conditions of the regions and age groups of the patients. Rotavirus is the most commonly reported agent in all ages, whereas adenovirus is usually detected in sporadic cases. *Giardia lamblia* is a common gastroenteritis protozoa worldwide. The incidence of giardiasis approaches 40% in regions with insufficient sanitation and hygiene conditions. Amibic colitis is a parasitic infection caused by *Entamoeba histolytica*. Metronidazole is a synthetic 5-nitroimidazole affecting anaerobic bacteria and protozoa. Unnecessary usage of metronidazole, which is widely prescribed in the treatment of amebiasis and giardiasis, may lead to antibiotic resistance as well as intestinal dysbiosis. In this study, we investigated rotavirus, adenovirus, *G. lamblia* and *E. histolytica* in the stool samples and metronidazole prescription of AGE patients admitted to our hospital.

**Materials and Methods:** The fecal samples of 8874 patients (6 months-16 years) admitted to Diyarbakir Pediatrics Hospital with the diagnosis of AGE were retrospectively analyzed. Rotavirus, adenovirus, *G. lamblia* and *E. histolytica*/dispar agents were investigated by Enzyme Immuno Assay (EIA) method using RIDASCREEN® (R-biopharm AG, Germany) commercial kits. Fresh stool samples were also evaluated for *G. lamblia* and *Entamoeba* cyst and trophozoites by native-lugol (NL) method.

**Results:** Among the 8874 samples, *G. lamblia* (1730 samples, 19.5%) was the most common agent followed by rotavirus (1083 samples, 12.2%). Adenovirus and *E. histolytica*/dispar were detected in 276 (3.1%) and 189 (2.2%) samples, respectively. Among the 3162 patients who were prescribed with metronidazole, *G. lamblia*, rotavirus, *E. histolytica*/dispar and adenovirus was found in 1730, 124, 194 and 35 patients, respectively. Metronidazole was prescribed in 1238 (17.8%) of the 6950 patients who were not diagnosed as giardiasis or amoebiasis by laboratory methods.

**Conclusion:** Metronidazole prescription rate without laboratory findings of giardiasis or amoebiasis was high in our hospital. The proper use of laboratory methods in the diagnosis of acute gastroenteritis and the regulation of treatment after laboratory-based diagnosis will reduce unnecessary antibiotics usage.

**Key Words:** Acute gastroenteritis; *Giardia lamblia*; *Entamoeba histolytica*; Metronidazole

## GİRİŞ

Akut gastroenterit (AGE), gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuklar için yüksek morbidite ve mortalite nedenlerindedir<sup>[1]</sup>. Akut gastroenterit etkenleri, bölgelerin gelişmişlik ve sanitasyon koşullarına, yaş gruplarına ve mevsimlere göre değişiklik gösterir. Virüsler tüm yaş gruplarında ve bölgelerde en sık AGE etkenleri olarak bildirilirken, protozoal etkenlerin sıklığı az gelişmiş bölgelerde %20-30'lara kadar çıkar<sup>[2-4]</sup>. Rotavirüs, beş yaşından küçük çocuklarda en sık görülen AGE etkenidir. Rotavirüs gastroenteriti geçiren beş yaş altı çocukların 1/5'inin sağlık kuruluşuna başvurduğu, 1/60'ünün hastaneye yatırıldığı, 1/293'ünün ise öldüğü tahmin edilmektedir<sup>[5]</sup>. İnsan adenovirüsü (HAdV) sporadik akut ishal nedenidir. Akut ishalin

yanı sıra, solunum sistemi hastalıklarına, konjunktivit ve hemorajik sistite yol açar. HAdV bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde kalıcı infeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur<sup>[6]</sup>. *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*, *Giardia duodenale*) dünyanın her yerinde yaygın olarak bulunur. Giardiyaz prevalansı gelişmiş ülkelerde düşük (%2-5) seyrederken, hijyen koşullarının kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerde %30'ları aşabilmektedir<sup>[7]</sup>. Amibik kolit, *Entamoeba histolytica*'nın neden olduğu, tropikal ve subtropikal iklimlerde daha fazla olmak üzere dünyanın her yerinde görülen bir parazit infeksiyonudur<sup>[8]</sup>.

Metronidazol, anaerop bakteriyel infeksiyonların yanı sıra *E. histolytica* ve *G. lamblia* gibi anaerop protozoonlara bağlı infeksiyöz ishal tedavisinde de kullanılan sentetik bir 5-nitroimidazol türevi-

dir<sup>[9]</sup>. Amebiyaz ve giardiyaz tedavisinde yaygın olarak reçete edilen bu ilaç, tanı imkanlarının kısıtlı olduğu merkezlerde AGE tedavisinde ampirik olarak kullanılmaktadır. Metronidazolün ishallerde gelişigüzel kullanılması antibiyotik direncine yol açmasının yanı sıra bağırsak disbiyozisine de neden olabilir<sup>[10,11]</sup>. Ülkemizde viral ve paraziter etkenler başta olmak üzere AGE epidemiyolojisi ve tanı yöntemleri hakkında çok sayıda yayın olmakla birlikte AGE'de antibiyotik kullanımının irdelendiği yayına rastlanmamıştır<sup>[12-15]</sup>. Bu çalışma ile AGE tanısıyla hastanemize başvuran hastalarda rotavirüs, HAdV, *G. lamblia* ve *E. histolytica* etkenlerinin varlığı ve buna karşılık hastalara metronidazol reçete edilip edilmediği araştırıldı.

### MATERYAL ve METOD

Ocak 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Diyarbakır Çocuk Hastanesi klinik ve polikliniklerinden AGE ön tanısıyla mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 6 ay-16 yaş arasındaki 8874 hastaya ait dışkı örnekleri retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait etken saptanmayan mükerrer örnekler ve hastanede üç gün ve daha fazla yatan hastaların örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Hastaların taze dışkı örnekleri nativ-lugol (NL) yöntemiyle *G. lamblia* ve *E. histolytica* kist ve trofozoit varlığı açısından değerlendirildi. Bunun için temiz bir lamın iki tarafına ince bir tahta spatül ile bırakılan dışkı örnekleri birer damla fizyolojik tuzlu su ve lugol eriyiği ile homojenize edilerek lamelle kapatıldıktan sonra mikroskopta 100 ve 400'lük büyütme ile incelendi.

Dışkı örneklerinde rotavirüs, HAdV, *G. lamblia* ve *E. histolytica/dispar* etkenlerinin varlığı enzim immün assay (EIA) yöntemiyle araştırıldı. Etkenlere ait antijenik yapılar, RIDASCREEN® (R-biopharm

AG, Almanya) ticari kitleri kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda Triturus (Biomerieux, Fransa) cihazında çalışıldı. Örnekler aynı gün içinde çalışılıncaya kadar buzdolabında 2-8°C'de bekletildi. Her çalışmada pozitif ve negatif kontroller kullanılarak EIA testlerinin kalite kontrolleri gerçekleştirildi. Hasta dosyaları incelenerek metronidazol reçete edilip edilmediği araştırıldı.

### BULGULAR

Toplam 8874 dışkı örneğinin 1730 (%19.5)'unda *G. lamblia*, 1083 (%12.2)'ünde rotavirüs, 276 (%3.1)'sında HAdV, 194 (%2.2)'ünde *E. histolytica/dispar*'a ait antijenler saptandı. İncelenen 5536 (%62.4) örnekte EIA yöntemiyle araştırılan dört etkenin (rotavirüs, HAdV, *G. lamblia* ve *E. histolytica/E. dispar*) hiçbiri saptanmadı. *G. lamblia* antijeni saptanan toplam 1730 örneğin 1422 (%82.2)'sinde dışkı mikroskopisinde giardia kist ve/veya trofozoitleri görüldü; 308 (%17.8) örnekte paraziter bulguya rastlanmadı. Nativ-lugol inceleme ile amip kist veya trofozoidinden şüphelenilen 240 örneğin 177'sinde; amip kist veya trofozoidi görülmeyen 8634 dışkı örneğinin ise 16'sında EIA yöntemi ile *E. histolytica/dispar*'a ait antijen saptandı. Nativ-lugol ile amip trofozoidinden şüphelenilen ancak EIA ile antijen saptanmayan örnekler (63/240) tekrar değerlendirildiğinde şüpheli yapıların fekal lökosit oldukları sonucuna varıldı. Hastalara reçete edilen ilaçlar incelendiğinde toplam 3162 hastaya oral ve/veya intravenöz metronidazol reçete edildiği; bunların 1079'unda etken saptanamadığı, 1730'unun *G. lamblia*, 194'ünün *E. histolytica/dispar*, 124'ünün rotavirüs, 35'inin ise HAdV saptanan hastalar olduğu görüldü (Tablo 1). Dışkı örneğinde *G. lamblia* veya *E. histolytica/dispar* antijeni saptanmayan

**Tablo 1. Enzim immünassay (EIA) test sonuçları ve metronidazol reçetelenme durumu**

Test sonucu	Hasta sayısı (%)	Metronidazol reçetelenen hasta sayısı
Etken saptanamayan	5536 (62.4)	1079
<i>Giardia lamblia</i>	1730 (19.5)	1730
Rotavirüs	1138 (12.8)	124
Adenovirüs	276 (3.1)	35
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	194 (2.2)	194
Toplam	8874 (100)	3162

6950 hastanın 1238 (%17.8)'ine reçete edilen ilaçlar arasında metronidazol vardı.

## TARTIŞMA

Akut gastroenterit tanısında direkt mikroskopik inceleme/NL yöntemi, ucuz, kolay uygulanan ve kısa sürede sonuç veren bir yöntemdir. Nativ-lugol yöntemi enterik parazitlerin tanısında ilk seçenektir; aynı anda farklı parazitler etkenlerin kist ve trofozoit yapılarını görmeyi, ayrıca eritrosit, lökosit ve maya mantarlarının da tanınmasını sağlayarak AGE etyolojisinin belirlenmesine yardımcı olur. Nativ-lugol yönteminin duyarlılığı, parazitin türü, atılan parazit miktarı, incelenen dışkı sayısı, dışkının incelenme zamanı ve inceleyen kişinin deneyimine bağlı olarak değişkenlik gösterir<sup>[16]</sup>. İzlenebilir, tekrarlanabilir ve standardize olmaması NL yöntemine alternatif test geliştirme ihtiyacını ortaya çıkarmıştır<sup>[16,17]</sup>. 1990'lı yılların başından itibaren dışkıdaki patojen etkenlerin antijenik yapılarını saptamaya yönelik testler geliştirilmiştir<sup>[8,18-21]</sup>. Direkt floresan antijen (DFA), enzim immünassay (EIA) ve immünokromatografik testler gibi antijen tarama testleri, hızlı, standardize, tekrarlanabilir olmaları ve deneyimli personele ihtiyaç duyulmaması nedeniyle rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır<sup>[16,22-24]</sup>. Bizim çalışmamızda da mikroskopinin yanı sıra *G. lamblia* ve *E. histolytica/dispar* yüzey antijenlerini saptayan ticari Ridascreen EIA kitleri kullanıldı. Viral AGE etkenlerinden rotavirüs ve HAdV antijenik yapıları da aynı ticari firmanın EIA kitleri kullanılarak araştırıldı.

Giardiyaz, yılda 280 milyon olgu ile dünya çapında en sık görülen intestinal protozoal hastalık olmaya devam etmektedir<sup>[25]</sup>. Hijyen ve sanitasyon koşullarının yetersizliğiyle doğru orantılı olarak görülen hastalığın insidansı gelişmiş ülkelerde nispeten düşükken (%2-5), gelişmekte olan ülkelerde %30-35'e kadar çıkabilmektedir<sup>[7,23]</sup>. Giardiyazın ülkemizdeki dağılımı heterojendir; İstanbul'da üç yıllık retrospektif verilere göre 6757 hastanın 66'sında (%0.98) mikroskopik incelemede *G. lamblia* saptanırken, Hatay, Van ve Şanlıurfa'da mikroskopik inceleme ile giardiyaz saptanma oranları sırasıyla %3.3 (313/9421), %9.4 (560/5985) ve %9.2 (170/1600) olarak bildirilmiştir<sup>[26-29]</sup>. Akyar ve arkadaşlarının İstanbul'da yürüttükleri beş yıllık sürveyans çalışmasında ise dışkıda *G. lamblia* spesifik antijen arama yöntemiyle 3100 örneğin

343 (%11.1)'ünde pozitiflik saptanmıştır<sup>[30]</sup>. Aydın'da kreş ve anaokuluna giden çocukların dışkı örneklerinin incelendiği bir çalışmada mikroskopik inceleme ile 133 çocuktan 13 (%9.8)'ünde *G. lamblia* görüldüğü bildirilmiştir<sup>[31]</sup>. Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarında 180 dışkı örneğinin dahil edildiği bir çalışmada giardiyaz tanısında mikroskopi ve EIA yöntemleri karşılaştırılmış; EIA ile antijen saptanan 9 (%5) örneğin 7 (%3.9)'ünde mikroskopiyle de giardia kist/trofozoitleri görüldüğü bildirilmiştir<sup>[32]</sup>. Çalışmamızda Ridascreen EIA kitleriyle *G. lamblia* %19.5 ile en sık AGE etkeni olarak saptanmıştır. Türkiye ortalamasının üstündeki bu oran, giardiyazın, bölgemizde özellikle çocuk yaş grubunda endemik sayılabilecek sıklıkta olduğunu göstermektedir.

Dışkıda *G. lamblia* antijenlerini saptayan EIA testlerinin duyarlılıkları farklı çalışmalarda en az %80 olarak bildirilmiştir. Diyarbakır'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada NL inceleme ile *Giardia* kist/trofozoiti bulunan 141 hasta örneği ile 47 kontrol grubu örneğinden oluşan bir çalışmada Ridascreen EIA yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %96.4 ve %80.8 olarak bildirilmiştir<sup>[21]</sup>. Hindistan'da toplam 1680 hasta örneğinin dahil edildiği bir çalışmada giardiyaz saptanmasında Ridascreen EIA yönteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %91.5 olarak rapor edilmiştir<sup>[33]</sup>. *G. lamblia* ile infekte semptomatik ve asemptomatik 103 hastadan yedi günlük periyot içinde ikiser dışkı örneğinin incelendiği bir çalışmada ise her iki hasta grubunda EIA yönteminin NL incelemeye göre daha yüksek duyarlılıkta olduğu (toplamda %80'e %67) ancak %90 üstü bir duyarlılık için farklı günde iki dışkı örneğinin incelenmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>[18]</sup>.

*Entamoeba* cinsinin iki türü insanı infekte edebilir; patojen olan *E. histolytica* ve apatojen *E. dispar*<sup>[34,35]</sup>. Bağırsakta sıklıkla kolonizasyona yol açan *E. dispar*'ın amibik kolit etkeni olan *E. histolytica* ile mikroskopik ayrımının yapılamaması, ayrıca fekal lökositlerin NL incelemede amip trofozoitlerine benzetilmesi hastalığın insidansının yüksek sanılmasına neden olmaktadır<sup>[16,36]</sup>. Bazı antijen tarama testlerinin de *E. histolytica/dispar* ayrımı yapamaması *E. dispar* ile kolonize kişilerin yanlış tanı ile gereksiz tedavi almasına neden olabilmektedir. Nar ve arkadaşlarının 2003 yılında Ankara'da yürüttükleri bir çalışmada 142 mental



retarde birey ve 77 semptomatik hastanın dışkı örnekleri mikroskopi, *E. histolytica/dispar* EIA ve *E. histolytica* spesifik EIA yöntemleri ile karşılaştırılmıştır. Mikroskopi ve *E. histolytica/dispar* EIA testlerinde mental retarde grupta sırasıyla %13.3 (19/142) ve %19 (27/142); poliklinik grubunda ise %9.1 (7/77) ve %20.7 (16/77) pozitiflik saptanmıştır. *E. histolytica/dispar* saptanan 27 mental retarde grup ve 16 semptomatik hasta grubu örneklerinde *E. histolytica* spesifik EIA çalışılmış ve her iki gruptan sadece birer örnekte *E. histolytica* saptandığı rapor edilmiştir<sup>[37]</sup>. Ülkemizde amibiyaz insidansı endemik sayılan bölgelerde ve semptomatik grupların dahil edildiği çalışmalarda bile %1.4-13.0 arasında bildirilmiştir<sup>[16,29]</sup>. Zeyrek ve arkadaşlarının Urfa'da yaptıkları çalışmada NL ile amibiyaz şüpheli 87 dışkı örneğinin 23 (%26.4)'ünde trikrom boyama ile, 19 (%21.7)'ünde EIA ile *E. histolytica/dispar* pozitifliği saptanmıştır<sup>[29]</sup>. Çalışmamızda, semptomatik çocuk hastaların %2.2 (188/8212)'sinde EIA testi ile *E. histolytica/dispar* pozitifliği saptanmıştır. Bunların büyük kısmının *E. dispar* olabileceği göz önüne alındığında *E. histolytica* insidansının düşüklüğü dikkati çekmektedir. Gerçek insidans için *E. histolytica* spesifik antikor içeren EIA testleri veya *E. histolytica* DNA'sını saptayan moleküler testler çalışılmalıdır.

Çocukluk çağı AGE epizodlarının yaklaşık %70'inin viral kaynaklı olduğu ve en sık saptanan etkenin rotavirüs olduğu bildirilmekle beraber gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde viral, bakteriyel ve paraziter etkenlerin dağılımları değişiklik gösterir.<sup>[3,14,24,38-41]</sup> Çalışmamızda bir yıllık süre zarfında incelenen 8874 örneğin 1083 (%12.2)'ünde rotavirüs, 276 (%3.1)'sında HAdV antijenleri saptandı. İlimizde üçüncü basamak bir hastanede AGE tanılı poliklinik hastalarının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada 4230 hastanın 426 (%10.1)'sında rotavirüs saptanmış, bu hastaların %69.7'sinin iki yaşından küçük olduğu bildirilmiştir<sup>[42]</sup>. Viral etkenlerin *G. lamblia*'dan daha az saptanması, viral gastroenteritlerin büyük kısmının asemptomatik veya hafif seyirli oldukları için evde veya birinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilebilir olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca giardiyaz insidansının gelişmekte olan ülkelerde yüksek olması ve ikinci basamak bir hastaneye başvuruyu

gerektirecek persistan ishale neden olması da *G. lamblia*'nın yüksek oranda pozitifliğini açıklayabilir.

Toplam 8874 hastanın 5536 (%62.4)'sında EIA yöntemi ile *G. lamblia*, *E. histolytica/dispar*, rotavirüs ve adenovirüs saptanmamıştır. Etken saptanamayan gruptaki sorumlu patojenler hastanemizde çalışılmayan norovirüs gibi viral etkenler, *Cryptosporidium parvum* gibi paraziter etkenler veya bakteriyel patojenler olabilir. Akut gastroenterit salgınlarına yol açabilen norovirüs, çalışmamızda etken saptanamayan olguların en olası etkenlerinin başında gelmektedir. 2009 yılında Türkiye'nin farklı illerindeki ishal salgınlarından gönderilen örneklerin incelendiği bir çalışmada toplam 147 örneğin 65 (%44.2)'inde en az bir viral etkenin saptandığı, rotavirüsün %16 oranında, norovirüsün ise %75 ile en sık oranda saptanan viral etken olduğu bildirilmiştir. Çalışma, örnek sayısının azlığı nedeniyle toplumu yansıtmasa da norovirüsün özellikle salgın dönemlerinde en sık etken olabileceğine işaret etmektedir<sup>[12]</sup>. Ankara'da yapılan sekiz yıllık retrospektif çalışmada ise 0-5 yaş arasındaki çocuklarda norovirüs prevalansı %14.1 olarak bildirilmiştir<sup>[43]</sup>.

Örneklerin sadece bir kısmından bakteriyel kültür istendiğinden bakteriyel etkenlerle ilgili veriler çalışmaya dahil edilmemiştir. Mikroskopiyile amip trofozoidinden şüphelenilen ancak EIA ile antijen saptanmayan örneklerdeki (63/240) lökosit varlığı bakteriyel gastroenterit etkenlerini düşündürmüştür. AGE etyolojisinin daha net belirlenmesi için geniş çaplı ve daha fazla etkenin tarandığı çalışmalar gerekmektedir.

Gerek tanısal sorunlar gerekse amibiyaz insidansının yüksek olduğuna dair yanlış inanışlar ülkemizde AGE tedavisinde ampirik metronidazol kullanımına yol açabilmektedir. Özellikle beş yaş altındaki çocuklarda kullanılan antibiyotiklerin bağırsakta disbiyozise yol açarak bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve immünolojik toleransın oluşmasına ket vurduğu gösterilmiştir<sup>[10]</sup>. Bağırsak mikrobiyotasının %99'unu anaerob bakterilerin oluşturduğu göz önüne alındığında metronidazol gibi anaeroplara etkili bir antibiyotik bağırsak mikrobiyotasını ciddi oranda değiştirme potansiyeli vardır. Anaerob bakteriler arasında direnç genlerinin horizontal transferi anaerob bakteri cinslerinin antibiyotik direnci geliştirmelerine de olanak sağlar<sup>[44]</sup>. Bakteriyel ajan-

ların etken olduğu bir gastroenteritte metronidazol kullanımı floradaki anaerop bakterileri azaltarak hastanın iyileşmesini geciktirebilir, gastroenterit tablosunu kötüleştirebilir. Henüz yüksek olmamakla birlikte, metronidazol direncinden sorumlu nitroimidazol direnç genlerini (nim) içeren *Bacteroides* türleri Asya ve Avrupa'dan bildirilmiştir<sup>[45,46]</sup>. *Bacteroides* grubu dışındaki anaerop bakterilerde de metronidazol direnci gösterilmiş ancak direnç mekanizmaları henüz açıklanamamıştır<sup>[46,47]</sup>. Metronidazol ek olarak bağırsakta Muc2'nin ekspresyonunu azaltarak müsin tabakasını inceltir. Müsin tabakasının incilmesi bağırsak mikrobiyota ve epitel dokusu arasında doğrudan teması artırarak, doğuştan gelen bağışıklık uyarımı ve iltihaplanmada muhtemel artışlarla sonuçlanacaktır<sup>[10]</sup>.

Mikroskopinin eşlik ettiği antijen tarama testlerinin gerek giardiyaz gerekse bağırsak amibiyaz tanısında önemli ölçüde yol gösterici olduğu kabul edilmektedir<sup>[8,16]</sup>. On üç aylık zaman dilimi içerisinde AGE ön tanılı 8874 hastadan 3162'sine oral ve/veya intravenöz metronidazol reçete edildiği; metronidazol reçete edilenlerin 1730'unu *G. lamblia*, 194'ünü *E. histolytica/dispar* saptanan hastalar oluştururken 1079 hastada etken saptanamadığı, 124 hastada rotavirüs, 35 hastada ise adenovirüs saptandığı görüldü. Giardiyaz ve amibik kolit tanısında mikroskopinin yanı sıra EIA kullanan ikinci basamak bir hastanede endikasyon dışı metronidazol reçetelerinin %17.8 oranında olması, tanı imkanları kısıtlı sağlık kuruluşlarında bu oranın daha yüksek oranlarda olduğunu tahmin ettirmektedir.

Oral rehidratasyon sıvısı (ORS), hafif ve orta derecede dehidratasyonla seyreden çocukluk çağı AGE tablolarında ilk basamak tedavidir ve intravenöz tedavi kadar etkili olduğu bildirilmiştir<sup>[38]</sup>. Kılavuzlarda AGE tedavisinde antibiyotik kullanımı belli endikasyonlarla sınırlandırılmıştır. Malnütrisyon, kronik hastalık veya lenfoproliferatif hastalıklara bağlı immünyetmezlikli hastalarda, kolera, şigelloz, persistan ishale neden olan nontifoid salmonelloz, dizanteriyle seyreden kampilobakter infeksiyonu, ateş ve/veya kanlı ishale seyreden ciddi turist ishal tablosu ve eşlik eden diğer bakteriyel infeksiyon varlığı durumunda antibiyotik kullanılması önerilir. Bu durumlar dışında kültürle kanıtlanmış bakteriyel AGE tablolarında bile antibi-

yotik kullanımı önerilmemektedir<sup>[48,49]</sup>. Amerikan infeksiyöz ishal rehberinde metronidazol, *Clostridium difficile*'nin etken olduğu orta şiddette nozokomiyal ishale ilk seçenekte, gastrointestinal yan etkileri nedeniyle giardiyaz tedavisinde tinidazol ve nitazoksanid alternatif olarak yer almaktadır. Rehberde ilacın giardiyaz tedavisi için FDA onayı olmadığı da belirtilmektedir<sup>[50]</sup>. Aynı rehberde kanlı ishal ile seyreden enterohemorajik *E. coli* (EHEC) infeksiyonlarında florokinolon, trimetoprim-sülfametoksazol ve metronidazol kullanımından kaçınılması da önerilmektedir<sup>[50]</sup>. "American College of Gastroenterology (ACG)" de, metronidazolü *E. histolytica* infeksiyonunda ilk secenek, *G. lamblia* infeksiyonunda ise tinidazolün ardından ikinci secenek ilaç olarak kuvvetle önermekle birlikte ampirik AGE tedavisinde yer vermemiştir<sup>[51]</sup>. Avrupa pediatrik gastroenterolog, hepatolog, beslenme ve infeksiyon hastalıkları dernekleri de ek hastalığı olmayan çocuklarda AGE tedavisinde rutin antibiyotik kullanımını önermemektedir<sup>[52]</sup>.

Ülkemizde Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK) uzlaşa raporunda ciddi nozokomiyal ishal ve *Giardia* infeksiyonu şüphesi olan persistan ishale ampirik tedavisinde metronidazol kullanımı önerilmektedir<sup>[53]</sup>. Bunun nedeni gelişmekte olan ülkelere giardiyaz insidansının gelişmiş ülkelere nazaran daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Nitekim 13 aylık süre zarfında, *G. lamblia* pozitifliği (%19.5), rotavirüs (%12.2) ve HAdV (%3.1) pozitifliklerinin toplamından daha yüksek bulunmuştur. Türkiye'nin farklı bölgelerinde heterojen dağılım gösteren giardiyaz, çalışmamızda ülke ortalamasının üzerinde bulunmuştur. Türkiye'nin diğer bölgelerinde AGE tedavisinde metronidazol kullanımıyla ilgili veriye rastlanmamıştır. Giardiyazın endemik olup tanı imkanlarının yetersiz olduğu bölgelerde persistan ishal olgularında ampirik metronidazol kullanımına hak verilebilir. Hastanemizde giardiyaz insidansı yüksek saptanmakla birlikte tanı imkanları yeterlidir. Giardiyaz tanısında EIA testleri %80'lerin üzerinde duyarlıdır. Aralıklı parazit atılımından dolayı saptanamayan olgularda aynı hafta içinde ikinci örneğin çalışılması testin duyarlılığını %90'ın üzerine çıkarır. Giardiyaz şüpheli olgularda laboratuvar destekli tanı ile tedaviyi düzenlemek gereksiz metronidazol kullanımının önüne geçecektir.

## SONUÇ

*G. lamblia*, hastanemizde rotavirüs ve adenovirüslerden daha yüksek oranda saptanmıştır. Giardiyazın endemik sayılabilecek düzeyde olması, metronidazolün ampirik kullanımını arttırmaktadır. Ancak giardiyaz veya amibik koliti destekleyecek laboratuvar bulgusu olmadan metronidazol reçetelenme oranı düşündürücü derecede yüksek bulunmuştur. Mikroskopik incelemenin yanı sıra yüksek duyarlılıkta EIA testi uygulanan bir merkezde, giardiyaz ve amibik koliti destekleyecek laboratuvar bulgusu olmadan metronidazol reçete edilmesi akılcı antibiyotik kullanım ilkesine uymamaktadır. Giardiyaz düşünülen hastada aynı hafta içinde iki örnek gönderilerek laboratuvar ile tanı konduktan sonra tedavi başlanmalıdır. Öte yandan amibik kolit sanıldığı kadar sık değildir; amibik kolit ön tanısıyla gönderilen örneklerde lökosit bulunup bulunmadığı klinisyene bildirilmeli, lökosit varlığı durumunda bakteriyel AGE etkenleri akla gelmelidir. Hastayı gören klinisyen ile örneği gören mikrobiyolog arasında, gerek etken dağılımı gerekse tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri konusunda sürekli bilgi alışverişi olmalı, örneğin makroskopik veya mikroskopik bulgularına göre ek testler çalışılabilir. Tanıda laboratuvar yöntemlerinin doğru ve yerinde kullanılması, tedavinin ise laboratuvar destekli tanı sonrasında düzenlenmesi gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacaktır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FB

Analiz/Yorum: FÇ, NÖ

Veri Sağlama: FB, SD

Yazım: NÖ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: NÖ

Onaylama: Tüm yazarlar.

## KAYNAKLAR

1. Blanchard SS. Acute gastroenteritis in children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Abramson L, Abramson M, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1859-74.
2. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007;334:35-40.
3. Friesema IHM, Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, Norbruis OF, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:405-15.
4. Vargas M, Gascon J, Casals C, Schellenberg D, Urassa H, Kahigwa E, et al. Etiology of diarrhea in children less than five years of age in Ifakara, Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:536-9.
5. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
6. Arnold A, MacMahon E. Adenovirus infections. In: LK P, editor. *Medicine (United Kingdom)*. 45. 26<sup>th</sup> ed. 2017:777-80.
7. Cacciò SM, Sprong H. Epidemiology of giardiasis in humans. In: Hugo D, Luján, Staffan Svård (eds). *Giardia*. Vienna: Springer Vienna, 2011:17-28.
8. Haque R, Petri WA. Diagnosis of amebiasis in Bangladesh. *Arch Med Res* 2006;37:272-5.
9. Nagel J Le, Aranoff DM. Metronidazole. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:353-4.
10. Włodarska M, Willing B, Keeney KM, Menendez A, Bergstrom KS, Gill N, et al. Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infect Immun* 2011;79:1536-45.
11. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathog (Basel, Switzerland)* 2014;3:769-90.
12. Albayrak N, Yağcı Çağlayık D, Altaş AB, Korukluoğlu G, Ertek M. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, 2009 yılı akut viral gastroenterit verilerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij ve Deney Biyol Derg* 2011;68:9-15.
13. Kara A, Düzgöl M, Oruç Y, Yaşar N, Gülfidan G, Bayram N, et al. Point-prevalence study related to antimicrobial usage in a Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital: comparison with 2008 and 2012 data. *Çocuk Enfeksiyon Derg* 2016;10:44-8.
14. Göktaş Ş, Gökmen AA, Şamlıoğlu P. Detection of acute gastroenteritis agents by molecular methods. *J Clin Exp Investig* 2018;9:21-5.
15. Sugeçti S, Çelen U, Taşkın Azaklı P, Yenice S, Koçer F. Seasonal prevalence of acute gastroenteritis, enteric adenovirus and rotavirus antigen: immunochromatographic presence in children. *Çocuk Enfeksiyon Derg* 2015;9:161-5.
16. Uyar Y, Taylan Özkan A. Amebiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiazis tanısında antijen tarama yöntemlerinin yeri. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2009;33:140-50.
17. Parija SC, Srinivasa H. Viewpoint: The neglect of stool microscopy for intestinal parasites and possible solutions. *Trop Med Int Heal* 1999;4:522-4.

18. Hanson KL, Cartwright CP. Use of an enzyme immunoassay does not eliminate the need to analyze multiple stool specimens for sensitive detection of *Giardia lamblia*. *J Clin Microbiol* 2001;39:474-7.
19. Delialioğlu N, Aslan G, Sozen M, Babur C, Kanik A, Emekdas G. Detection of *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* in stool specimens by using enzyme-linked immunosorbent assay. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:769-72.
20. Tuncay S, İnceboz T, Över L, Yalçın G, Usluca S, Şahin S, et al. Dışkıda *Entamoeba histolytica*'nın saptanmasında kullanılan yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2007;31:188-93.
21. Özekinci T, Uzun A, Suay A, Elçi S, Akpolat N, Atmaca S. *Giardiasis* tanısında Enzim İmmun Assay (EIA) ve direkt inceleme yöntemlerinin karşılaştırılması. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2005;29:89-92.
22. Aziz H, Beck CE, Lux MF, Hudson MJ. A comparison study of different methods used in the detection of *Giardia lamblia*. *Clin Lab Sci* 2001;14:150-4.
23. Duque-Beltrán S, Nicholls-Orejuela RS, Arévalo-Jamaica A, Guerrero-Lozano R, Montenegro S, James MA. Detection of *Giardia duodenalis* antigen in human fecal eluates by enzyme-linked immunosorbent assay using polyclonal antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:1165-8.
24. Köse Ş, Türken M, Ulu Y, Adar P, Ödemiş İ, Tepecik İ, et al. Gastroenterit tanısıyla izlenen olguların değerlendirilmesi evaluation of patients followed up with gastroenteritis. *Tepecik Eğitim ve Araştır Hast Derg* 2015;25:85-8.
25. Lane S, Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite giardia. *Crit Rev Microbiol* 2002;28:123-47.
26. Selek MB, Bektöre B, Karagöz E, Baylan O, Özyurt M. 2012-2014 yılları arasındaki üç yıllık dönemde hastanemiz parazitoloji laboratuvarına kabul edilen dışkı örneklerinde saptanan parazitlerin dağılımı. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2016;40:137-40.
27. Çulha G, Gülkan B. 2006-2010 yıllarında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Hij ve Deney Biyol Derg* 2011;68:165-74.
28. Taş Cengiz Z, Beyhan YE, Çiçek M, Yılmaz H. Bir üniversite hastanesi parazitoloji laboratuvarında belirlenen intestinal ve hepatik parazitler. *Dicle Med J* 2015;42:350-4.
29. Yıldız Zeyrek F, Özbilge H, Yüksel MF, Zeyrek CD, Sırmatef F. Şanlıurfa'da parazit faunası ve ELISA yöntemi ile dışkıda *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* sıklığı. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2006;30:95-8.
30. Akyar I, Gültekin M. Dışkı örneklerinde ELISA yöntemi ile saptanan *Entamoeba histolytica* ve giardia antijenlerinin beş yıllık sürveyansı. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2012;36:12-6.
31. Yaman Karadam S, Ertaçlar H, Ertuğ Ş. Aydın'da üç farklı kreş ve anasınınındaki çocuklarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2008;32:257-60.
32. Yaman K, Taylan Özkan A, Akarsu G, Babür C, Mungan M. *Giardia intestinalis*'in taze dışkı örneklerinde mikroskopi ve EIA yöntemleri kullanılarak araştırılması. *FLORA* 2014;19:54-8.
33. Jahan N, Khatoon R, Ahmad S. A comparison of microscopy and Enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of *Giardia lamblia* in human faecal specimens. *J Clin Diagn Res* 2014;8:DC04-6.
34. Haque R, Mollah NU, Ali IK, Alam K, Eubanks A, Lyerly D, et al. Diagnosis of amebic liver abscess and intestinal infection with the TechLab *Entamoeba histolytica* II antigen detection and antibody tests. *J Clin Microbiol* 2000;38:3235-9.
35. Tanyuksel M, Petri WA. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:713-29.
36. Petri WA, Singh U. Diagnosis and management of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1117-25.
37. Nar S, Akbaş E, Esen B. Dışkı örneklerinde *Entamoeba histolytica* ve *Entamoeba dispar*'ın araştırılmasında direkt mikroskopi ve ELISA yöntemlerinin karşılaştırılması. *FLORA* 2003;8:213-20.
38. Chow CM, Leung AK, Hon KL. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:97-112.
39. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol* 2003;71:82-93.
40. Tayeb HT, Balkhy HH, Aljuhani SM, Elbanyan E, Alalola S, Alshaalan M. Increased prevalence of rotavirus among children associated gastroenteritis in Riyadh Saudi Arabia. *Virol J* 2011;8:548.
41. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus saptanması. *Klimik Derg* 2010;23:15-7.
42. Çakır F, Özcan N, İbrahim Şahin H, Bilden A, Akpolat N, Atmaca S, et al. Rotavirus and enteric adenovirus detection among diarrheic outpatients in a tertiary hospital. *Int Arch Med Res* 2018;10:7-13.
43. Altay A, Bozdayi G, Meral M, Dallar Bilge Y, Dalgıç B, Ozkan S, et al. Investigation of norovirus infection incidence among 0-5 years old children with acute gastroenteritis admitted to two different hospitals in Ankara, Turkey NDM-1 and rmtC-Producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkey article re-emergence of genotype. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:98-108.
44. Vedantam G, Hecht DW. Antibiotics and anaerobes of gut origin. *Curr Opin Microbiol* 2003;6:457-61.
45. Urbán E, Sóni J, Brazier JS, Nagy E, Duerden BI. Prevalence and characterization of *nim* genes of *Bacteroides* spp. isolated in Hungary. *Anaerobe* 2002;8:175-9.
46. Payasi A, Chaudhary M. Emerging metronidazole resistance in anaerobes and mapping their susceptibility behaviour. *Am J Infect Dis* 2014;10:56-63.



47. Hecht DW. Prevalence of Antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis* 2004;39:92-7.
48. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. Acute diarrhea in adults and children. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:12-20.
49. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000 Research* 2018;7:193.
50. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017;65:e45-80.
51. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016;111:602-22.
52. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619-21.
53. Gökteş Ş. Klimik uzlaşı raporu: Gastrointestinal enfeksiyonlar. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2017/05/Klimik-Uzlaşi-Raporu-Gastrointestinal-Infeksiyonlar-Şa-fak-Gökteş-.pdf>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Nida ÖZCAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Diyarbakır-Türkiye

E-posta: nida.ozcan@dicle.edu.tr