

## Noninflamatuvar ishallerin patogenezi

### *The pathogenesis of noninflammatory diarrhea*

Seyyal Rota, Işıl Fidan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

İletişim / Correspondence: Işıl Fidan Adres / Address: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 06500 Beşevler/Ankara Tel: 0312 2024626 E-mail: isilfidan@yahoo.com

#### ÖZET

Akut ishal, dışkılama sıklığında (günde 200 gr.'dan fazla dışkı) artış olarak tanımlanır. Noninflamatuvar ishal, sulu dışkı ile karakterizedir. Bu tip diarede, barsak mukoza morfolojisi normal veya çok az değiştiği için, dışkıda lökosit ve kan bulunmaz veya çok az miktarda lökosit ve gizli kan vardır. Noninflamatuvar diare değişik bakteri, virus ve parazitlerle oluşur. Bu derleme yazıda, enterotoksijenik *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens* gibi bakterilerin, Rotavirus gibi virüslerin, *Giardia* ve *Cryptosporidium* gibi protozoonların noninflamatuvar ishal patogenezindeki rolleri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İshal, noninflamatuvar ishal, patogenezi

#### SUMMARY

Acute diarrhea defined as an increased frequency of defecation (more than 200 g of stool per day). Noninflammatory diarrhea is characterized by watery stools. Because of the morphology of the intestinal mucosa is normal or only minimally altered, stools do not contain leukocytes and blood or only a few leukocytes and occult blood. Noninflammatory diarrhea is caused various bacteria, viruses, and protozoa. In this review article, the roles of bacteria, such as enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*; viruses, such as Rotavirus; and protozoa, such as *Giardia* and *Cryptosporidium* in the pathogenesis of noninflammatory diarrhea have been discussed.

**Keywords:** Diarrhea, noninflammatory diarrhea, pathogenesis

#### GİRİŞ

İshal, günlük dışkı miktarının 200 gramdan fazla olduğu; bulantı, kusma, ağrının eşlik ettiği barsak hareketlerinde bozulma ile karakterize bir tablodur (1).

İnfeksiyöz ishal sendromları olarak adlandırılan ishaller dört grup altında incelenebilir (2): Noninflamatuvar ishal, inflamatuvar ishal, hemorajik kolit, antibiyotik ile ilişkili kolit. Akut ve kronik ishale neden olan pek çok faktör olduğu için, ishal tablosu noninflamatuvar ve inflamatuvar ishal olarak iki klinik sendrom halinde sınıflandırılabilir (3).

İnflamatuvar ishal sendromu, sık, az miktarda, mukoid ve/veya kanlı dışkı, tenesmus, ateş ve ciddi karın ağrısının görüldüğü tablodur. İnflamatuvar ishal, inflamasyonla sonuçlanan mukozal invazyon ile karakterizedir, invazif veya sitotoksi-

jenik mikrobiyal patojenlerle oluşur. Kolon veya distal ince barsak sıklıkla tutulur. Etken mikroorganizmalar, ince veya kalın barsakta akut inflamatuvar reaksiyona neden olurlar bu nedenle dışkı sıklıkla kanlı ve mukoiddir ve bol miktarda lökosit içerir. Ateş genellikle bulunur. Dehidratasyon, dışkı miktarının fazla olmaması nedeniyle genellikle görülmez. Dışkıda lökosit varlığı veya pozitif dışkı laktoferrin testi inflamasyonun göstergesidir (4). Bazen organizma mukozayı penetre edip, lokal lenfatik dokuda çoğalır ve sistemik yayılım gösterir. Bu tür ishal genellikle daha ciddi formdadır ve daha agresif tedavi gerektirir. Etken patojenlere örnek, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorragic* ve *enteroinvazif E. coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, ve *Salmonella* ve *Shigella* türleridir. Ayrıca, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, radyasyon veya iske-

mik kolit veya divertikülit gibi noninfeksiyöz ajanlar da inflamatuvar ishal sendromuna neden olabilir (5).

Noninflamatuvar ishal sendromu ise, günde 1 lt'den fazla miktarda olabilen, kansız bol, sulu dışkı ile karakterizedir. Noninflamatuvar ishal, invazyon olmaksızın ince barsak mukozasının sekreter mekanizmaları üzerine enterotoksinlerin etkisi aracılığıyla oluşur. Bu durumda kan, lökosit veya ciddi karın ağrısının bulunmadığı bol miktarda sulu ishal tablosu görülür. Noninflamatuvar ishal, genellikle incebarsakta mukozal destruksiyon olmaksızın emilimin azalması ve mukozal hipersekresyon ile karakterizedir. Noninflamatuvar ishal sendromuna neden olan etkenler, enterositlerin normal absorbtif ve sekreter fonksiyonlarını bozarak, sulu ishalye neden olurlar. Tablo, genellikle çocuk, yaşlı ve immün-kompemize kişilerde ağır dehidratasyonla sonuçlanır. Bulantı, kusma, karın krampları gibi üst gastrointestinal sistem semptomları bulunabilir ancak, ciddi karın ağrısı ve ateş genellikle yoktur (1,4). Bu tip ishaller değişik bakteri, virus ve protozoonların enterotoksinleri aracılığıyla oluşur. Mukoza morfolojisi bu ishal sırasında ya normaldir veya çok az değişiklikler gözlenir. Bu nedenle dışkıda kan ve lökosit yoktur veya çok az miktardadır. İnfeksiyöz ajanlar dışında ilaçlar, laktoz, sorbitol ve ksilitol gibi iyi absorbe olmayan karbonhidratlar, kafein ve alkol noninflamatuvar ishallerin diğer nedenleridir (6).

Bu yazıda, noninflamatuvar ishalin en sık görülen nedenleri arasında yer alan bakterilerden *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*), enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), *Clostridium perfringens*, virüslardan *Rotavirus* ve parazitlerden *Giardia* ve *Cryptosporidium*'un ishal oluşumunda rol oynayan mekanizmaları hakkında bilgi verilecektir.

#### **Vibrio cholerae (V.cholerae)**

*V. cholerae*, konak bağışıklığını başlatan ve düzenleyen bir virülans faktörü olan kolera toksinin

**Tablo 1.**Akut Noninflamatuvar ishalin infeksiyöz etkenleri (6);

<b>BAKTERİ</b>	<i>Vibrio cholerae</i>
	Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> (ETEC)
	<i>Clostridium perfringens</i>
	<i>Bacillus cereus</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VİRUS</b> (Enterik virüsler)	Rotavirus
	Norwalk agent
	Astrovirus
	Calicivirus
	Enterik Adenovirus
	<i>Giardia</i>
	<i>Cryptosporidium parvum</i>
<b>PROTOZOON</b>	<i>Cyclospora</i>
	<i>Dientomoeba fragilis</i>

(CT) varlığına bağlı olarak, ya inflamatuvar gastroenterit veya noninflamatuvar ishalye yol açar. CT üreten suşlar, inflamasyonun bulunmadığı oldukça sekreter bir ishalye yol açarken, CT üretmeyen suşlar, daha az ishal oluştururlar ama daha inflamatuvar bir tablo meydana getirirler (7). *V. cholerae* tarafından üretilen CT, kolera hastalığında görülen masif sekreter ishalden sorumlu virülans faktörüdür. CT, A-B alt ünite toksindir ve bir CtxA alt ünite, ve pentamer şeklinde CtxB alt ünitesinden oluşur (8,9).

CT, tek sarmallı DNA filamentöz bir bakteriyofajın (CTX $\phi$ ) parçası olan ctxAB operonu ile kodlanır. CTX $\phi$ 'in bağlanması için *V.cholerae* üzerinde Toxin Coregulated Pili (TCP) denilen bir pilus bulunur (9). *V. cholerae*'nın barsak mukozasına spesifik aderensi muhtemelen bu uzun filamentöz fimbriya aracılığıyla sağlanır. Bu fimbriya geninin ekspresyonu CT geninin ekspresyonu ile birlikte düzenlenir. Tcp pili, *Pseudomonas* ve *Neisseria*'nın N-metilfenilalanin pilusu ile amino asit sekans benzerliğine sahiptir (10).

CT, çift etkili bir role sahiptir: 1. masif barsak sıvı sekresyonunu uyararak güçlü bir enterotoksin olarak, 2. barsak lümenine nötrofil infiltrasyonunu azalması ile sonuçlanan konak immün cevabının aktif baskılayıcısı olarak (11). CT ile immüsupresyonun bulunmadığı durumda, *V.cholerae* muhtemelen, intestinal doku hasarı ve inflamasyon aracılığıyla sıvı absorpsiyonunu azaltarak ishale neden olur (12). CT, TCP gibi diğer virulans faktörleri ile birlikte *V.cholerae*'nin kolonizasyon ve invazyonuna neden olur (13). *V.cholerae* ile infeksiyonu takiben salgılanan toksin, konak GM1 gangliozidlerine tutunur ve aktif A alt ünite hücre içine girer. Adenilat siklazı kontrol eden G proteinleri ile etkileşerek, adenozin trifosfatın (ATP) siklik AMP (cAMP)'ye dönüşümünü sağlar. Bu durum, hastalığın özelliği olan bol ishal oluşumuna neden olur (14).

CT, enterotoksin olarak masif sıvı sekresyonuna neden olması yanında, barsak içine uygulandığında mukozal stimülasyon yaparak sistemik bir yanıt oluşturduğu için özellikle erken dönemde konak immün yanıtının gelişmesini etkileyen güçlü bir immünomodülatör olarak tanımlanmaktadır (12). Toksinin, konak korunmasını sağlayan IgM ve IgA antikorları gibi bazı intrensek konak yanıtını düzenleyerek bakterinin korunmasını da sağladığı ve CT'nin esas olarak sistemik IgG1, IgE ve mukozal sekretuar IgA (sIgA) antikorları aracılığıyla T helper (Th) 2 tip yanıtı yola açtığı belirlenmiştir (15,16). CT, makrofajlardan Tümör Nekrozis Faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve nitrik oksit (NO) üretimini inhibe ettiği için, CT'nin infeksiyonun erken dönemlerinde konak immün yanıtının gelişmesini etkileyen güçlü bir immünomodülatör olarak doğal bağışıklığı inhibe ettiği belirlenmiştir. CT ayrıca dendritik hücrelerin maturasyonunu etkileyerek kazanılmış immün yanıtın gelişimini de düzenler (7).

*V.cholerae*'nin konak doğal immün yanıtını aktive eden yapısı muhtemelen lipopolisakarittir (LPS). LPS, immünojeniktir ve primer koruyucu

antijendir. *V.cholerae* O1 LPS'sinin insan ve hayvanlarda koruyucu immün yanıtı neden olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle kolera aşısı geliştirilmesinde koruyucu immünojen olarak kullanımı yaygın olarak kabul görmektedir. *Vibrio cholerae* LPS'nin biyolojik fonksiyonları; 1. endotoksik aktivite, 2. antijenik özellikler, 3. immünojenik cevap, 4. faj reseptör aktivitesidir (17).

*V.cholerae* ile doğal infeksiyonu takiben, toksin, somatik (O) antijeni, kırpık (H) antijeni gibi pek çok kolera antijenine karşı dolaşımda antikorlara rastlanır. Bu antikorlar, aşı olarak antijenlerin parenteral uygulanması sonrasında da yükselir. *Vibrio* O antijenlerine karşı yönlendirilmiş antikorlar "vibrioidal" antikorlardır. Bu antikorlar kompleman ve serum komponentlerinin varlığında *V.cholerae* hücrelerini lizise uğrattırır. Serum vibrioidal antikor düzeyi ile koleraya karşı direnç arasında bir ilişki vardır. Vibrioidal antikor düzeylerinde artış, hem *V.cholerae* O1 kolonizasyonuna hem de hastalığına karşı korunma ile ilişkilidir. Ancak gene de bazı araştırmacılar, vibrioidal antikorların korunmanın basit bir belirleyicisi olduğunu, diğer antikorların koruma sağladığını düşünmektedirler (10).

#### Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)

Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC) gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda akut, sulu ishalin ve turist ishalinin en sık nedenlerindedir (9). İnfeksiyon sonrasında, ateşin bulunmadığı ishal tablosu görülür. ETEC'e bağlı ishaller klinik semptom ve mevsim özelliği olarak benzerlik göstermesi nedeniyle yanlışlıkla kolera olarak tanımlanmaktadır (16). Noninvazif bir patojendir ve ETEC, ince barsak lümeninde enterosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere fimbriyaları aracılığıyla tutunur (18). Kolonizasyon faktör (CF) olarak adlandırılan bu protein uzantılar aracılığıyla ince barsağı kolonize ederler (19,20). CFA I ve CFA II bu tür fimbriyal adezinlerdir (10). İnsan ETEC'de 22 den fazla CF tanımlanmıştır (8).

ETEC suşları, ishal oluşturan enterotoksinler olan ısıya dayanıklı toksin (heat-stable toxin= ST) ve/veya ısıya duyarlı enterotoksin (heat-labile enterotoxin=LT) üreterek sulu ishale neden olur.

ST enterotoksini, monomerik bir toksin olup ısıya dayanıklılığını veren disülfid bağlı sistein artıkları içermektedir. 2000 Dalton gibi küçük bir moleküler ağırlığa sahip olduğu için, ısı ile inaktif olmaz (10). STa ve STb olmak üzere iki sınıfı vardır. STa; enterositlerin apikal membranlarındaki guanilat siklaz C (GC-C) adı verilen reseptörler aracılığı ile ince barsak mukoza hücrelerine bağlanır ve enterotoksinin sekreter etkisine yol açan hücre içi cGMP düzeyini artırır. STa, *Y. enterocolitica* ve *V. cholerae* non-01 tarafından da yapılmaktadır. STb; insanlardaki rolü çok kesin olarak bilinmemektedir (21). LT, LT-I ve LT-II olarak 2 major serogruptan oluşur. LT-1, kolera toksini ile ilişkilidir. LT ve ST toksin yapımını kontrol eden genler transfer edilebilen plazmidlerde bulunmaktadır (22).

LT, kolera toksini ile ortak antijenik determinantlar paylaşır ve primer aminoasit sekansları benzerdir (23). LT, enzimatik aktiviteye sahip tek bir A alt ünitesi ve 5 adet B alt ünitesinden oluşur. Kolera toksini ile aynı gangliozid reseptörlere (GM1) bağlanır ve enzimatik aktivitesi kolera toksini ile aynıdır (10,14). LT, ishal oluşumundaki rolleri dışında memeli immün sistemi üzerine immünomodülatuar etkileri olan bir toksindir. Bu toksin de kolera toksini gibi adenil siklaz aktivasyonu yaparak intestinal epitel hücrelerinden klor sekresyonuna neden olur. Bu toksinler çok güçlü mukozal adjuvanlar olarak bilinmesine ek olarak, antijenlerin çoklu uygulanması, sistemik olduğu kadar lokal antikor yanıtına da yol açar. Antijenin çoklu uygulamasının spesifik serum IgG ve sIgA antikorlarını belirgin olarak artırması, toksinin B alt ünitesinin Th2 cevabını artırdığını düşündürmektedir. Toksinin mukozal ve sistemik immünizasyonu, güçlü immünojen de olan B alt ünitesine yönlendirilmiş yüksek titrede antitoksin antikor üretimine yol açar. B alt

ünitesinin sitokin profilini Th1'den Th2'ye değiştirerek immünomodülatör etki gösterdiği düşünülmektedir. ETEC heat labil toksinin immün hücreler üzerine, CD4+ T hücre farklılaşmasında değişiklik, transkripsiyon faktör aktivasyonu, CD8+ T hücre apoptozisi, izotip değişimi ve B hücre aktivasyonu, makrofajlar aracılığıyla araşidonik asit metabolitlerinin artışı gibi, pek çok direkt etki gösterdiği belirlenmiştir. LT'nin ayrıca, ekzojen antijenlerin işlenmesini değiştirdiği ve epitop sunumunu ve T hücre stimülasyonunu etkili şekilde geciktirdiği bildirilmiştir (24).

CF antijenleri (CFA) ve enterotoksinler önemli ETEC virülans faktörleri olduğu için, ETEC aşularının hazırlanması için dikkat çeken antijenlerdir<sup>14</sup>. CF, koruyucu antijendir ve homolog CF eksprese eden ETEC suşlarıyla oluşan infeksiyonlara karşı koruma sağlarlar (20). Anti-CFA ve anti-LT immün yanıtının ETEC infeksiyonundan korunmada önemli rol oynadığı görülmüştür (25).

### **Clostridium perfringens**

*C. perfringens*, kendi kendini sınırlayan gastroenteritten, yüksek mortaliteye neden olabilen clostridial miyonekroz gibi doku hasarı tablosu ile farklı klinik belirtiler oluşturabilir. Patolojik etkilerini en az 15 farklı toksin ve enzimleri aracılığıyla oluşturur (14). *C. perfringens*, besin zehirlenmesinin önemli nedenlerindedir. Enterotoksin üreten *C. perfringens*, ile kontamine gıdaların alımından sonra ortaya çıkar. *C. perfringens*, enterotoksin (CPE) esas olarak Tip A suşları tarafından üretilir. CPE, *C. perfringens*, tip A besin zehirlenmesi ve antibiyotik ile ilişkili ishal semptomlarından sorumludur. Enterotoksin direkt olarak memeli hücrelerinin plazma membran permeabilitesini etkiler. Toksin lümene salındıktan sonra hızla primer olarak ileum ve jejunumda ince barsak epitel fırçamsı kenar membranı üzerindeki reseptörlere bağlanır. Hücre membranına toksinin girişi membran permeabilitesini değiştirir ve sıvı ve iyon kaybına neden olur. Enterotoksin ayrıca T lenfosit aktivasyonunu uyaran süperantijen gibi de etki eder (14,23). CPE, uygun

koşullar altında claudin ve occludin gibi epitel-yal sıkı bağlantı komponentleri ile etkileşebilir. Bu durum, sıkı bağların yapı ve fonksiyonlarını etkiler ve parasellüler permeabilite değişikliği ile ishal tablosu oluşur (8). CPE'nin sıkı bağlantılara etkisi hücrel hasar için gereklidir. CPE sitotoksik aktivitesi aracılığıyla hücrel hasara neden olur. Yani, CPE bifonksiyonel bir toksindir. Bir yandan hücre hasarı sonucunda plazma membranı değişiklikleri yapar, diğer yandan sıkı bağlantı (tight junctions) proteinlerini etkileyerek, sıkı bağlantı yapı ve fonksiyonunu bozar (8). Enterotoksine karşı antikolar sıklıkla erişkinlerde bulunur ama koruyucu değildir (14).

### **Rotavirus**

Rotavirus infantil gastroenterite neden olan en sık rastlanan etkenlerdendir (26). Kansız, bol miktarda, noninflamatuvar ishale yol açar (27). Rotavirus enfeksiyonu, ince barsak epitel fonksiyonunu değiştirerek, su absorpsiyonunu önleyip, su ve iyon kaybına yol açarak sulu ishalye neden olur (14). Rotavirus enfeksiyonunda görülebilir lezyon yoktur ancak enterosit vakuolizasyonu ve kaybı veya villus küntleşmesi ve kript hiperplazisi görülür. İshalin enterosit hasarına sekonder olarak malabsorvatif olduğu kabul edilir. Enterosit harabiyetine ilave olarak Na, su, ve mukozal disakkaridlerin emilimi azalırken, mukozal cAMP'nin değişmediği görülür. Malabsorpsiyon, sindirilmemiş mono- ve disakkaridler, karbohidratlar, yağlar ve proteinlerin kolona geçmesi ile sonuçlanır (28). Diyarenin sekretuar komponentinin enfekte barsaklarda yükselmiş prostaglandin E2 (PGE2) seviyesine ve sekresyonun PGE2 tarafından stimüle edilmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Rotavirus enfeksiyonu sırasında gözlenen ishale oluşan sıvı ve elektrolit kaybı nedeniyle elektrolit replasmanı yapılmazsa ciddi dehidratasyon hatta ölüm oluşabilir (14).

Rotavirus'un yapısal olmayan (non-structural protein) olan NSP4 proteini, Rotavirus'un hücre biyolojik etkilerinden bazılarını taklit eder. NSP4, farelere injekte edildiğinde ishale neden olur. VP4

(dış kapsid proteini) konak hücre yüzeyine tutunur, plazma membran penetrasyonu ile sitoplazmaya girip çoğalır. 8 saat içinde sitoplazmik inklüzyonlar oluşur ve lizisle serbest kalırlar. NSP4 enterotoksin aktivitesi, belirli hasar yokluğunda ishal oluşturan değişikliklere veya enfekte olmayan bölgelerdeki değişikliklere aracılık etmeyi sağlar (28).

Rotavirus ve/veya NSP4 epitelial parasellüler permeabiliteyi artırır. Rotavirus, kriptlerde klor sekresyonunu stimüle etmez oysa, villusda klor reabsorpsiyonunu uyararak intestinal lümen klor atılımına neden olur. NSP4, klorun barsak absorpsiyonu ve sekresyonu üzerine direkt etkili değildir. Net klor sekresyonu, NSP4'ün uyardığı fosfolipaz C-bağımlı kalsiyum sinyal yolağı (phospholipase C (PLC)-dependent calcium signaling pathway) ile düzenlenir. NSP4 ayrıca enterositlerin bazal kısmından da sekrete edilir ama rotavirus enfeksiyonunda bunun rolü tam olarak anlaşılamamıştır. NSP4'ün hem sekretuar hem de anti-sekretuar etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Bu durum, rotavirus ishalsinin başlangıç döneminde barsak lümenine klorun artan miktarda atılımını açıklayabilir ve NSP4'ün enterotoksin gibi etki gösterdiğini, viral bir enterotoksin olabileceği fikrini desteklemektedir (29).

Rotavirus enfeksiyonu sırasında oluşan ishal multifaktöriyeldir. Bu faktörler;

1- Enterosit harabiyetine bağlı olarak gelişen malabsorpsiyonlar. Villus enterositlerinin enfeksiyonu sonucu kalsiyum permeabilitesi hem plazma membranında hem de endoplazmik retikulum'da artınca hücre lizisi ile sonuçlanan mekanizmalar tetiklenir. NSP4'ün hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyumu serbest bırakacak mekanizmaları uyardığı saptanmıştır. Kalsiyum artışı sonucu kalsiyum'a duyarlı proteinler olan F-aktin, tubulin v.b. etkilenecek mikrovillus hücre iskeletini harab ederler. NSP4'e bağlı etkiler sonucu bariz doku harabiyeti gözlenmeden oluşan diyare mekanizmasında rol oynayabilir. Ayrıca inaktif rotavirus partiküllerinin de diyareyi indükleyebildiği bilinmektedir. İnfeksiyon esnasında, enfekte enterosit-

lerin apikal yüzeylerinde sindirim enzimlerinin yapımı azalmaktadır. Alkalen fosfataz, laktaz, sükröz, maltaz aktivitesi azalmaktadır (28).

Rotavirus barsak epitel hücrelerinden CXC ve CC kemokinlerin sekresyonunu da sağlayarak muhtemelen enfeksiyona immün yanıtta, enterosit kemokin sekresyonunda rol oynamasına neden olur. Bu tarz mekanizmalarla virus villus epitelinde bir seri değişime yol açarak malabsorbsiyon gelişimine neden olur (28).

2- Sekresyon. Villus epitelindeki fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak sekretuar komponentte ishale yer alır. En önemli iki yapı NSP4 ve enterik sinir sistemidir (ENS). NSP4 kalsiyuma bağlı bir sinyal aracılığı ile klorür sekresyonunu arttırmaktadır. NSP4'ün bir kanal oluşturabileceği veya kalsiyumla aktive edilebilen bir anyon kanalını aktive edebileceği ileri sürülmektedir. NSP4'ün bir diğer muhtemel hedefi de ENS'dir. ENS, kolera toksini ile indükte ishale hedefi olan bir yapıdır. ENS villus epitelinin hemen altında bol miktarda bulunur ve rotavirusla harap olmuş epitelden uyarı alır. İnfeksiyon esnasında ENS aktive olunca, villus uçlarında az sayıda hücrenin infekte olmasına rağmen kriptom hücreleri elektrolit ve su sekrete etmek üzere uyarılırlar. 5-HT (5- hidroksi triptamin) ENS'yi stimüle eden bir madde olup kolera toksini tarafından salgılanması indüklenmektedir. Muhtemelen NSP4 enterokromafin hücrelerine bağlanarak 5-HT salınımını indüklemekte ve ENS uyarılmaktadır. İnfekte hücrelerden kemokin ve prostaglandin sekresyonu da ENS'yi stimüle edebilir. Sonuçta muhtemelen NSP4 ve ENS enfeksiyona karşı gelişen sekretuar yanıtta önemli rol oynamaktadırlar (28).

3- Villus iskemisi. Bazı çalışmalarda gözlenen villus iskemisinin ishale yol açtığı düşünülmektedir. İnfekte hücrelerden bilinmeyen bir vazodilatör ajan salgınmasıyla lokal villus iskemisi gelişip sonuçta enterositlerde fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Ancak diğer hayvan çalışmalarında villus iskemisi gözlenmediğinden villus iskemisinin

önemi henüz açık değildir (28).

4- Barsak motilitesi. Bazı enfeksiyonlarda gelişen ishallerde barsak motilitesi belirgin olarak artmıştır. Rotavirus enfeksiyonunda barsak geçiş zamanı azalmıştır, bu durum barsak motilitesinin artmış olduğunu göstermektedir. ENS genelde motiliteyi kontrol etmektedir ancak moleküler stimülasyonu kesin olarak bilinmemektedir (28).

Rotavirus ile sistemik enfeksiyon yaşam boyu süren güçlü bir humoral IgG immün yanıtını uyarır. IgG yanıtı kolayca oluşurken, genellikle Rotavirus enfeksiyonundan korunmaya lokal IgA antikorları aracılık eder. Rotavirus'un 2 proteini vp4 ve vp7'nin koruyucu bir immün yanıt oluşturmada kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Rotavirus enfeksiyonunda sitotoksik T lenfositlerin rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir (26).

Bazı rotavirus enfeksiyonları asemptomatiktir ve hastalığın ciddiyetini hem viral hem de konağa ait faktörler etkileyebilir. Viral faktörler (28):

1. VP4'ün bazı alelleri asemptomatik hastalıkla ilişkilidir.

2. Virus suşları özellikle hücre kültür pasajları ile atenüe edilebilir. Atenüe suşların genellikle konakta replike olma ve hastalığa yol açma yeteneği zayıftır.

3. Virus suşunun özellikle konak spesifitesi gösterebilecek şekilde adapte olabildiği görülmüştür.

Malnutrisyon ve yaş gibi konak faktörleri de rotavirus enfeksiyonunun ciddiyetini etkileyebilir.

1. Malnutrisyon, ince barsağın düzelmesini geciktirerek rotavirus ishalsinin ciddiyetini artırır ve barsak inflamatuvar yanıtı değiştirir

2. Rotavirus semptomatik enfeksiyonu genellikle yaşa bağlıdır. Bu durumun, reseptör ekspresyonu ile ilişkisiz olduğu görülmektedir, hem viral hem de NSP4 reseptörleri adult hayvanlarda eksprese edilir. Yaş sınırının immünite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nötralizan antikorlar yaş

ve virus ile karşılaşma ile artar.

3. Rotavirus enfeksiyonu yaşa-bağımlı proteaz ekspresyonu ile ilişkili olabilir. ve yenidoğanlarda barsakta proteaz düşük düzeydedir.

4. Barsak musin ekspresyonu ve epitelyal hücre replasmanı ve sıvı absorpsiyon hızı yaşa bağımlıdır ve konakta Rotavirus enfeksiyonunu etkilediği gösterilmiştir.

### Giardia ve Cryptosporidium

*Giardia ve Cryptosporidium* malabsorptif ishale neden olurlar ve insanlarda protozoal ishalinin en önemli nedenlerindedir. İnfeksiyon oluşumunda serin, sistein proteaz gibi parazit ürünleri rol oynar. Her iki parazit de hücre iskelet yapısının ve sıkı bağlantı proteinlerinin bozulması ile ilişkili olarak enterositlerde apoptosise neden olurlar (30).

*Giardia ve Cryptosporidium* kistin alımı ile başlar, ince barsak üst kısmında eksistasyon ve eksistositin salınımı ile devam eder (31). Giardiyazda, sıkı bağlantılarda hücresele F-aktin ve zona occludens protein-1 (ZO-1)'in hasarlanması ile trans-enterosit permeabilitesini artırır ve transepitelyal elektrik direnci azalır. *Giardia ve Cryptosporidium* proteinazının konak gastrointestinal proteinase-activated receptor 1 (PAR-1)'i aktive etmede rol oynadığı düşünülmektedir (32). Proteinase-activated receptor 1 (PAR-1) hücre apoptosisini düzenler ve enterosit permeabilitesini artırır. *G.lambli*'nin sıkı bağlantı zona-occludens'de oluşturduğu hasar ve epitelyal geçirgenliği artırıcı etkisinin kaspaz-3 inhibitörü ile önlendiği belirlenmiştir. *G.lambli*'nin enterositlerde zona-occludens ve F-aktinin bir miyozin hafif zincir kinaz bağımlı fosforilasyonu ile epitelyal permeabiliteyi arttırdığı da düşünülmektedir (33).

*Giardia*'nın ince barsak bariyer fonksiyonunu bozucu etkileri T-hücrede bağımsızdır. Akut Giardiyaz enfeksiyonunun kontrolünde IL-6 önemlidir (33). *Giardia* epitelye penetre olmadan hastalığa yol açar. Çevre dokuları invaze eder ve kan dolaşımına girer. Giardiyazda intestinal malabsorpsiyon ve ishalden sorumlu epitelyal anormallik-

ler, kronik besin anafleksisi, bakteriyel enterit, çölyak hastalığı gibi diğer enterik bozukluklarla benzerlik gösterir. *Giardia*, epitelyal emilim yüzey alanının azalmasına bağlı olarak glukoz, sodyum, ve su malabsorpsiyonuna neden olur ve disakkaridaz aktivitesini azaltır. *Giardia*, intestinal permeabiliteyi artırır. Kronik giardiyazda epitelyal bariyer fonksiyonunun kaybı sorumludur ve bu durum artmış enterosit apoptosisi ile birlikte dir. *Giardia* potansiyel olarak toksik olan ve direkt epitelyal hasarından sorumlu proteinaz ve lektin gibi maddeler içerir veya salgılar. 58 kDa'luk bir *Giardia* "enterotoksin" inin fare giardiyazında klor sekresyonuna neden olabildiği belirlenmiştir (34).

*C. parvum*'un neden olduğu ishalin oluşumuyla ilgili olarak, barsak absorpsiyon ve sindirimini bozan mikrovillöz yüzey hasarı, parazit veya konak tarafından üretilen bir enterotoksin aktivitesi, konak hücreye parazitin tutunmasını sağlayan CSL, TRAP-C1 gibi adezyon faktörlerini içeren pek çok mekanizma olduğu düşünülmektedir (35).

### KAYNAKLAR

1. Qadir A, Hussain N. GI Consult: Acute Diarrhea. Emerg Med 2004; 36:19-25.
2. [http://www.cdc.ubc.ca/Publications/Presentations/Steiner\\_BEI\\_Mar06.pdf](http://www.cdc.ubc.ca/Publications/Presentations/Steiner_BEI_Mar06.pdf)
3. Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute Diarrhea: A practical review. Am J Med 1999; 106: 670-676.
4. Brown T. Commentary. Ann Emergen Med 2003; 2: 420-422
5. <http://www.emedicine.com/med/byname/food-poisoning.htm>
6. <http://www.uwgi.org/guidelines/main.htm>
7. Satchell KJF. Activation and supression of the proinflammatory immune response by *V. cholerae* toxins. Microb Infect 2003; 5: 1241-1247
8. Haan L, Hirst TR. Cholera toxin: a paradigm for multi-functional engagement of cellular mechanisms (Review). Mol Memb Biol 2004; 21: 77-92.
9. Sanchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera and ETEC diarrhea. Curr Opin Immunol 2005; 17: 388-398
10. <http://www.textbookofbacteriology.net/>. Today's Online Textbook of Bacteriology. *Vibrio cholerae* and Asiatic Cholera
11. Simmons CP, Clare S, Dougan G. Understanding muco-

- sal responsiveness: lessons from enteric bacterial pathogens. *Sem Immunol* 2001; 13: 201-209
12. Fernandez Mlyakawa ME, Brero ML, Mateo NA. Cholera toxin modulates the systemic immune responses against *Vibrio cholerae* surface antigens after repeated inoculations. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 607-619
  13. Reidl J, Klose KE. *Vibrio cholerae* and cholera: out of the water and into the host. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26: 125-139.
  14. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Bacteriology pp: 191. In: Schmitt W ed, *Medical Microbiology*. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
  15. Sack DA, Sack RB, GB Nair, Siddique AK. Cholera. *Lancet* 2004; 363: 223-33
  16. Paulovicova E, Machova E, Hostacka A, Bystricky S. Immunological properties of complex conjugates based on *V. cholerae* O1 Ogawa lipopolysaccharide antigen. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 521-527.
  17. Chatterjee SN, Chaudhuri K. Lypopolysaccharides of *Vibrio cholerae*: III: Biological functions. *Biochi Biophys Acta* 2006; 1762: 1-16
  18. Girard MP, Steele D, Chagnat CL, Kieny MP. A review of vaccine research and development: human enteric infections. *Vaccine* 2006; 24: 2732-2750.
  19. Qadri F, Ahmed F, Ahmed T, Svennerholm AM. Homologous and cross-reactive immune responses to enterotoxigenic *Escherichia coli* colonization factors in Bangladeshi children. *Infect Immun* 2006; 74: 4512-4518.
  20. Byrd W, Cassels FJ. Long-term systemic and mucosal antibody responses measured in BALB/c mice following intranasal challenge with viable Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 262-268.
  21. Clarke SC. Diarrhoeagenic *E.coli*-an emerging problem?. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 93-98
  22. Qadri F, Svennerholm AM, Faruque ASG, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: Epidemiology, Microbiology, Clinical features, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 465-483.
  23. Evans DJ, Evans DG. *Escherichia Coli* in Diarrheal Disease, In: Baron S (ed) *Medical Microbiology*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1996.
  24. Millar Dg, Hirst TR. Cholera toxin and *E.coli* enterotoxin B-alt ünites inhibit macrophage-mediated antigen processing and presentation: evidence for antigen persistence in non-acidic recycling endosomal compartments. *Cell Microbiol* 2001; 3: 311-329
  25. McKenzie R, Bourgeois AL, Engstrom F, et al. Comparative safety and immunogenicity of two attenuated Enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine strains in healthy adults. *Infect Immun* 2006; 74: 994-1000.
  26. Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of *Rotavirus* diarrhea. *Microb Infect* 2001; 3: 1145-1156
  27. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39:757-73
  28. Ramig R. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *J Virol* 2004; 78: 10213-10220.
  29. Lorrot M, Vasseur M. How do the rotavirus NSP4 and bacterial enterotoxins lead differently to diarrhea?. *J Virol* 2007; 4: 31
  30. Cacciò SM, Thompson RCA, McLauchlin J, Smi HW. Unravelling *Cryptosporidium* and *Giardia* epidemiology. *Trends Parasitol* 2005; 21: 430-437.
  31. Roxström-Lindquist K, Reiner D, Ringqvist E, Svärd SG. *Giardia* immunity - an update. *Trends Parasitol* 2006; 22: 26-31.
  32. Ali SA, Hill DR. *Giardia intestinalis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2003 Oct;16(5):453-60.
  33. Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'Neglected diseases iniciativa'. *Trends Parasitol* 2006; 22: 203-208.
  34. Buret AG. Mechanisms of epithelial dysfunction in giardiasis. *Gut* 2007; 56: 316-317.
  35. Carey CM, Lee H, Trevors JT. Biology, persistence and detection of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* oocyst. *Wat Res* 2004; 38: 818-862.