

# İSHALİN FİZYOPATOLOJİSİ: BAĞIRSAKTA TONUS VE İYON TRANSPORT DEĞİŞİMLERİ

Vedat SAĞMANLIGİL

## Physiopathology of diarrhoea: alterations in intestinal motility and ion transport

**Summary:** *It was usually described that the diarrhoea is most commonly caused by infection and can also be produced by malabsorption of bile salts or fat and certain hormone-secreting tumors. Although intractable diarrhoea is reported as the terminal state of victims of famine and severe malnutrition, texts on diarrhoea have surprisingly ignored the condition.*

*A poor state of nutrition is often the key to the changes within an organism which manifests as emaciation, marasmus, kwashiorkor, predisposition to infection and diarrhoea. The association between diarrhoea and malnutrition is one of the most important elements responsible for the morbidity and mortality rates observed in infants and children in developing countries.*

**Özet:** *Ishal, çoğunlukla enfeksiyonlara bağlı olarak oluşabildiği gibi safra tuzları ve yağların emilememesi sonucu ve bazı belirli hormonları salgılayan tümörlerin varlığında da görülmektedir. Ölümle sonuçlanan ishallerin genellikle aç veya yetersiz beslenen canlılarda görüldüğü bildirilmesine karşın, ishal konusundaki klasik bilgiler bunları içermemektedir.*

*Beslenme bozukluğu sıkça organizmada zayıflık, "marasmus", "kwashiorkor" ve enfeksiyona karşı dayanıksızlığa neden olmakta, bunların devamı olarak da ishali oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda görülen bebek ve çocuk ölümlerinin en önemli unsuru ishal ve yetersiz beslenme arasındaki ilişkidir.*

## Giriş

Ishal, dünyada ölümlere yol açan en büyük nedenlerden birisidir. Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz beslenmeye ve enfeksiyonlara bağlı olarak akut seyrederek ve özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda yüksek oranda ölümlere neden olur. Hayvanlarda da insanlarda olduğu gibi ölümlere neden olan ishal, genç hayvanlarda erginlere oranla daha büyük bir tehlike oluşturmaktadır (8, 41).

Ishal, mide bağırsak kanalından sıvı ve elektrolitlerin aşırı kaybı olarak tanımlanmıştır (25). Dışkı ile suyun atılımı kolondaki emilim kapasitesine göre düzenlenmekte, bu da ileumdaki içeriğin miktarı ve bilişimindeki değişikliklere uyum göstermektedir (2). İshalin patofizyolojisini anlamada yararlı olan olgu, onu kolonun koruma yetersizliği olarak kabul etmektir (61). Normal fizyolojik şartlarda kolon

ince bağırsaktan gelen içeriğin büyük bir bölümünü tutmakta ve küçük bir oranının (%10) dışkı olarak atılmasına izin vermektedir (27, 61). İnce bağırsak sekresyonunun ishalle orantılanması her zaman için doğru değildir. Bu sıvının miktarındaki değişiklikler sonucu ishal oluşmayabilir çünkü ishali oluşumu genellikle kolonik fonksiyona bağlıdır (7).

Hastalığın etiolojisine baktığımızda, nedenler arasında bakteriyel enterotoksinler, antibiyotik kullanımı, şeker hastalığı, safra tuzları ve yağ asitleri, laksatifler, yangı ve tümörler, karbonhidrat emilimindeki bozukluklar ve beslenme yetersizlikleri sayılabilir.

**Ozmotik ishal:** Ozmotik ishal iki nedenle oluşur. Birincisi; genellikle az miktarda emilen magnezyum sülfat veya sitrat gibi eriyiklerin çok miktarda sindirilmesi ikincisi ise; genellikle iyi emilen besinlerin emilimindeki bozukluklar,

örneğin laktoz yetersizliğidir (11, 15, 23, 24). Dışkıının miktarı diğer bol sekresyonlu ishale göre daha azdır ve hasta aç kaldığında durur. Ayrıca sıvının büyük bir kısmını diğer ishallerde olduğu gibi sodyum ve potasyum oluşturmaz (39).

**Antibiyotik kökenli ishal:** Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına bağlı olarak ishal sıkça yan etki şeklinde görülebilmektedir. Bazı durumlarda ise, antibiyotik sağaltımının bağırsak motor aktivitesi üzerine doğrudan etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır (42). Antibiyotiklerin ishal oluşturmaları konusunda yapılan en mantıklı açıklama; geniş spektrumlu antibiyotiklerin kolonda karbonhidratları kısa zincirli yağ asitlerine sentezleyen bakteri popülasyonunu azaltmalarıdır (21, 35, 36, 51). Antibiyotiklerle yapılan bağırsak perfüzyon çalışmaları, insan ve ratlarda antibiyotiklerin ağızdan verilmesi sonucu net bağırsak sekresyonunun oluştuğunu göstermiştir (27, 76). Edward ve ark. (21) yaptıkları *in vitro* kültür sistemi çalışmalarında, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanması sonucu bakteriyel popülasyondaki fermentatif kapasitenin azaldığını tespit etmişlerdir. Rao ve ark. (60) insan üzerinde ampicilin kullanarak yaptıkları denemelerde, karbonhidratların kolonik fermentasyonunun antibiyotik alımı sonucu bozulduğunu ve emilmeyen karbonhidratlarca zengin gıdaların ishal riskini artırdığını vurgulamaktadırlar. Atlarda kullanılan antibiyotiklerden özellikle tetrasiklinin normal dozlarda dahi su kaybına bağlı ölümlerle sonuçlanan ishale neden olduğu bildirilmiştir (8).

Net sekresyon oluşumunda, siklik nükleotidlerin, mukozal yapıdaki değişimin veya artan mukozal permeabilitenin rol oynamadığı düşünülmektedir (26). Loeschke (48) normalde lümenine ait karbonhidratların, mukopolisakkaritlerin ve proteinlerin dönüşümünü sağlayan kolondaki bakteriyel floranın antibiyotikler tarafından azaltıldığını, bunun da lümenine kolloid basıncın oluşturduğu su akışına izin verdiğini savunmuştur. Bu görüş antibiyotik kullanımındaki sıklığı ve buna bağlı olarak hızla tersine dönen transport bozukluklarının varlığını ortaya koyan araştırmacılar tarafından tartışılır bulunmuştur (26, 27).

**Safra tuzları ve yağ asitlerinin oluşturduğu ishaller:** Bu tür ishaller, normalde safra tuzlarının ve yağ asitlerinin emildiği ileumun hastalanması veya tamamen alınması durumunda görülmektedir (6). Emilemeyen safra tuzları ve yağ asitleri bağırsak mukozası üzerinde çeşitli biyolojik etkilere sahiptirler ve net sıvı artışına neden olmaktadır (1, 6, 12, 52). Karlström (37), Na<sup>+</sup> deoksikolotun bağırsak sekresyonu ve

tonusunu enterik sinir refleksiyle uyardığını gözlemlemiştir. Keza, mukozal geçirgenliğin bu bileşikler tarafından artırıldığı ve mukozada oluşan bir hasarın morfolojik olarak varlığı da kanıtlanmıştır (18). Ayrıca, yağ ve safra asitlerinin oluşturduğu ishallerde, hücre içi Ca<sup>++</sup>un da rol oynayabileceği tespit edilmiştir (20, 49).

**Aktif İyon transportunun geciktirilmesi veya durdurulması sonucu ishal oluşumu:** Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> değişim mekanizmalarındaki kalıtsal bozukluklar, doğum öncesi gelişme yetersizliği, yeni doğanlarda ise doğum sırasında bol sekresyonlu bir ishal şeklinde kendini göstermektedir. Biyokimyasal bulgular Cl<sup>-</sup> konsantrasyonunun serumda düşük, buna karşın dışkıda yüksek oranda bulunduğunu, idrarda ise hiç bulunmadığını göstermektedir. Yine serumda düşük K<sup>+</sup> seviyesine karşılık yüksek oranda HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> bulunduğu tespit edilmiştir. Temel fonksiyonel bozukluk Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> arasındaki çift taraflı değişime bağlı olarak ileum ve kolonda oluşmaktadır (30, 31). Hastalarda, perfüzyon ile ileum mukozasının aktif Cl<sup>-</sup> iyonlarını emme kapasitesinin ve ince bağırsak zarındaki veziküllerde Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değişiminin yokluğu tespit edilmiştir (10).

**Anatomik yüzey alanındaki azalma sonucu oluşan ishal:** Bu tür ishal, besin maddeleri, mineraller ve vitaminler kadar sıvı ve elektrolit kaybı ile de karakterize edilmiştir (80). Doğrudan bir kanıt olmamasına karşın mukozada oluşabilecek bir hasarın sıvı sekresyonuna neden olduğu görüşü yaygındır (25). Bu hasarın iyon emiliminde bir azalma veya mukozal geçirgenlikte bir artmaya yol açarak, sıvı ve elektrolit hareketinde değişime neden olabileceği düşünülmektedir. Bu görüşlere karşıt olarak, yangısal bir olayın oluşturacağı mukozal bir hasarın prostaglandin ve kinin sentezine yol açacağı ve yine lipooksijenaz ürünlerinin bilinen aktif anyon sekresyonunu uyarıcı etkilerinden ötürü ishali oluşturduğu görüşü vardır (64). Kinin, etkisini özellikle mukozada prostaglandin sentezini uyarmakla göstermektedir (15).

**Sekresyonlu ishal:** Sekresyon doğuran bu tür ishaller, mide bağırsak kanalından büyük miktarda su ve elektrolit kaybı ile karakterize edilirler (15). Bu tür ishali nedenlerinden olan bakteriyel ve viral enfeksiyonların, etkilerini iki aşamada gösterdikleri tahmin edilmektedir: önce bağırsak lümenine yerleşip çoğalmak, daha sonra yapışma ve içeri girme sonucu mukozal hücrelerinde hasar yaparak yangısal olan ve olmayan tipte ishalleri oluşturmak (3, 28, 66). Mikrobiyel toksinlerin mukozal epitel hücre-

releri ile çoğunlukta özel reseptörleri kullanarak etkileşimleri ve buna bağlı olarak mukozada hasar ve/veya siklik AMP ve GMP oluşumunu artırdıkları bildirilmiştir (32, 54, 66). B. pertussis ve Cl. difficile enterotoksinin sekresyon doğuran etkilerinin serozadaki  $Ca^{++}$  aracılığı ile olduğu bilinmesine karşın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Tavşan ileumunda Cl. difficile enterotoşini ile yapılan *in vitro* çalışmada bu etkenin histolojik bir değişiklik oluşturmaksızın veya adenilat siklaz aktivasyonu yapmadan sekresyon doğurduğu tespit edilmiştir (33). Öte yandan birçok maddenin hücre içi  $Ca^{++}$  seviyesini artırıp *in vitro* koşullarda sekresyon doğurdukları bilinmektedir (46, 57, 70, 83, 84). Donowitz (19) bunlardan etkisini sinirsel ve hormonal yoldan göstererek hücre içi  $Ca^{++}$  seviyesini artıran seratonin, P maddesi, nöyrotensin ve karbakolün bol sekresyon oluşturmalarını göstermiştir. Bu sonuçlar özellikle tedirginlik ve heyecan gibi durumlarda oluşan ishalin nedenini açıklamaktadır. Buna karşın, bağırsak iyon transportunun düzenlenmesinde  $Ca^{++}$  un rolü tam olarak bilinmemektedir (13).

Sekresyon doğuran ishalin nedenleri arasında, bakteriyel çoğalmaya bağlı ikincil olarak oluşan safra tuzları dekonjugasyonu ve hormon salgılayan tümörler sayılabilir. Bu tür ishallerde genellikle dışkı miktarı aşırı artmıştır ve açlığa bağlı olarak dahi azalmamaktadır.

Bu tür ishal, su kaybı, vücut  $Na^{+}$  un azalması, hipokalemi ve asidozis gibi metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Beslenme bozukluğu ise sıkça bu tabloyu kötüleştirir.

**Bağırsak tonusu ve içeriğinin geçişindeki değişiklikler:** Bağırsak tonusundaki değişikliğe bağlı olarak oluşan ishallerin tam olarak anlaşılabilirdiği söylenemez. Hasta çocuklarda, yetersiz ve dengesiz beslenmenin yaygın bir klinik problemi olan tonusta azalmaya (hipomotilite) neden olduğu bilinmektedir. Büyük bir ihtimalle, bakteriyel çoğalmaya bağlı olarak oluşan hipomotilite safra tuzlarının dekonjugasyonuna ve buna bağlı olarak kolonda hücre içi artan siklik AMP de bol sekresyonlu ishale neden olmaktadır. Öte yandan tonustaki artma (hiperomotilite), emilimde azalmaya neden olacağından bağırsak lümeninde artan sıvı artışına bağlı olarak ishal oluşturabilmektedir. Şiddetli olmayan ishalin, artmış bağırsak tonusuna bağlı olduğu ve tonusu inhibe eden ilaçlarla sağaltılabileceği görüşü yaygındır (15).

Aç deney hayvanlarda, *in vitro* koşullarda izole bağırsak ile yapılan denemelerde, açlığın sekresyon artışına neden olması yanında (46, 47, 57, 70, 71, 83, 84), ince bağırsağın bazı bö-

lümlelerinde tonusu artırdığı gözlenmiştir (58, 69).

**Açlık, yetersiz veya besin değeri düşük besinlerle beslenme ile ishal arasındaki ilişki ve enfeksiyonun rolü:** Gerek kalori ve gerekse temel elementlerden yoksun bir beslenme sonucu zayıflama ve çoğunlukla da "kwashiorkor" ve "marasmus" diye tabir edilen durumlar ortaya çıkmakta ve enfeksiyona karşı dayanıksız hale gelen organizmada ishal oluşmaktadır. Bunlardan özellikle protein yetersizliğine bağlı olarak 1-3 yaş arası çocuklarda görülen kwashiorkorun belirtileri olarak; hipoalbuminemi, ödem, karında şişme, deri pigmentasyonunda yetersizlik, saç dökülmesi veya saç renginin kırmızıya dönüşmesi ve sindirilmemiş maddeleri içeren dışkı miktarındaki artış sayılabilir. Marasmus, çocuklarda besinlerin yeterli protein ve kalori içermemesine bağlı olarak ortaya çıkan ve büyümede durma ve kaşektik tabloyu içeren durumdur (9, 16, 29, 59, 63). Gelişmekte olan ülkelerde yeni doğan bebeklerde ve çocuklarda yüksek oranda görülen hastalık ve ölümlerin en önemli etmenlerinden birisi; ishal ve besinlerdeki bazı temel unsurların yetersizliği (örneğin A vitamini) arasındaki ilişkidir. Bu birliktelik sonuçta ishalin daha şiddetli olmasını ve ölümlerle sonuçlanmasını sağlamaktadır (58, 59). Şiddetli ve uzun süreli açlıkta, çocuklarda ve yetişkinlerde oluşan hastalık genellikle ishal veya solunum yolu enfeksiyonlarıdır (34). Bilinçsizce yapılan ağız yolu ile besleme sonucu, ilk birkaç gün içerisinde ishal daha da şiddetlenmekte ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (29, 82).

İshal ile beslenmenin şekli arasındaki bağ tam olarak açık değildir ve bu konuda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı araştırmacılar (62, 67) ishali hastalıkların yaygınlığı konusunda beslenme durumunun büyük ölçüde fikir verdiğini belirtmelerine karşın, bu ilişkiden söz etmeyen araştırmacılar da vardır (9, 16). Burada önemli ve cevaplaması zor olan soru, ishalin mi temel elementlerin yetersizliğine yol açtığı yoksa yetersiz beslenmenin mi ishali doğurduğudur? Bir görüşe göre (15), önemli temel elementlerden yoksun beslenme gösteren insanlarda görülen ishalin nedeni, bağırsağın normal emilim özelliğini bozarak veya aşırı sekresyona neden olarak etkisini gösteren bağırsaktaki bakteriyel ve viral enfeksiyonlardır. Roediger (63) tarafından yapılan bir derlemede, açlık sonucu oluşan ishalin genellikle parazitler, toksik bakteriler ve virüsler tarafından oluşturulan mukozal enfeksiyon sonucu oluştuğu ve değişen bağırsaklık sistemi ile birlikte kontamine olmuş ince bağırsak sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Beslenme durumu ve enfeksiyon arasındaki ilişki diğer araştırmacılar tarafından da vurgulanmıştır (17, 43, 50,

55). Bir görüşe göre, enfeksiyon beslenme yetersizliğinin (malnutrition) etkilerini hızlandırıyor, diğer bir görüşe göre de beslenme yetersizliği diğer enfeksiyonların oluşmasına ortam yaratıyor (14, 72). Bu görüşler kliniksel, deneysel ve epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalarla beslenme yetersizliğinin yarattığı riskleri ve enfeksiyonla beslenme arasındaki çift yönlü ilişkinin ayrıntılarını da içermektedir. Son yıllarda elde edilen fizyolojik ve biyokimyasal kanıtlar, açlık ishalinin asıl sebebinin bakteriyel bir gelişimden ziyade, bağırsak epitelyumundaki beslenme yetersizliğine bağlı ve bu organa ait spesifik bir bozukluktan dolayı olduğunu göstermektedir. Öte yandan açlığı gidermek amacıyla yapılan aşırı beslenmenin, epitelyumun iyonları kaybetmesine neden olup, ozmotik yüklenmeden dolayı ishalin daha da kötüleşmesine yol açtığı bilinmektedir (29, 82).

Bağırsak kanalı normal olarak besin antijenleri, mikroorganizmalar ve toksinler gibi lümenin ait birçok zararlı maddenin mukozal engeli geçip sistemik dolaşıma girmesine engel olmaktadır (81). Rothman ve ark. (65), besinsel yetersizlik durumunda antijen alımının arttığını, bunun da büyük bir ihtimalle bağırsakta atrofi ve koruyucu bariyerde yıkılanma sonucu olduğunu göstermişlerdir. Bütün bu çalışmalardan, besinsel yetersizliğin bağırsağı enfeksiyona duyarlı yaptığı ve buna bağlı olarak da enfeksiyonun beslenme durumu üzerinde negatif bir etki oluşturduğu hipotezi ortaya çıkmıştır (16, 72). Yine besinsel yetersizliğin, savunmada büyük rol oynayan bağırsak antikorlarını azalttığı bilinmektedir (5, 81). Bu nedenle yetersiz beslenmeye bağlı oluşan şiddetli bir ishalin, kısmen de olsa mukozal bağışıklıktaki bozukluğa bağlı olabileceği vurgulanmaktadır (4). Besin yetersizliği oluşturulan hayvanlarda, bakteri toksinleri (örneğin kolera toksini) ile ortaya çıkan uzamış ishal durumunda, bağırsak epitel hücre yenilenmesindeki gecikme deneysel olarak gösterilmiştir (15, 53). Bilindiği üzere, kolera toksini adenilat aktivitesini uyarak bağırsak sekresyonunun dönüşümsüz olarak artışına neden olmaktadır. Yapılan hipotezler, toksiklenmiş hücrelerin yenilenmesindeki gecikmenin mukozadaki adenilat aktivasyonunu devam ettirdiği ve büyük ihtimalle yetersiz beslenme durumunda ishalin uzamasına neden olduğu yönündedir.

Mukozanın korunmasında musinin önemli bir rolü olduğu ve bunların oluşumunu etkileyen faktörlerin canlıların parazitlere karşı direncini azalttığı bilinmektedir. Deneysel olarak ratlarda (56, 73), yetersiz beslenme sonucu bağırsakta musin yapan goblet hücre sayısında bir azalma görüldüğü, bununda enfeksiyonlara

karşı bağırsak direncini azaltabileceği vurgulanmaktadır.

Öte yandan bu konuda yapılan çalışmalarda tespit edilen en önemli bulgu, besin değeri düşük veya miktar olarak az besinlerin alınması sonucu ishal görülen canlılarda bakteri popülasyonunun normal olmasıdır. Yahudi bir araştırmacının Varşovada (82), Helweg-Larsen ve ark.nın (29) ise Almanya'daki toplama kampında yaptıkları detaylı çalışmalar bu sonucu doğrulamaktadır. Bu araştırmacılar, aç veya yetersiz beslenen kişilerdeki en önemli ve yaygın belirtinin sağaltılmayan öldürücü ishaller olduğunu göstermişlerdir. Bu tür hastaların yarısı sıvı olan dışıklarının incelenmesi sonucu, normal bakteri popülasyonu dışında enterik patojen maddelere rastlanılması ilginç bir bulgu olarak nitelendirilmektedir. Bu araştırmalarda, görülen ishalin bir enfeksiyona değil de açlığa veya yetersiz beslenmeye bağlı olduğu sonucu çıkarılmıştır. Stein ve ark. (77) bu tür durumlarda bağırsakta oluşan hasarın, dizanteri sonucu görülen hasara benzediğini çalışmaları ile göstermiştir. Bu benzerliğin yanında aralarındaki fark; açlığa bağlı olarak bağırsakta görülen yıkılanma ölümüne doğru ortaya çıkarken, dizanteri vakalarında bu tür belirtiler hastalığın uzun süren gidişatı sırasında görünmektedir.

Feachem (22) yaptığı bir revüde, dikkatleri insanlardaki vitamin A yetersizliği, ishal ve kseroftalmi arasındaki karışık ilişkiye (27, 75) çekmektedir. Bu ilişkide en çok merak edilen soru; vitamin A yetersizliğine bağlı oluşan ishal, bağırsaktaki emilim bozukluğuna bağlı olarak bu vitaminin yetersizliğini artırıyor mu, yoksa ishal vitamin A emiliminin bozulmasına bağlı olarak daha da şiddetleniyor mu? Bazı çalışmalarda (78, 79) uzamış bir ishal olayı ile birlikte ılımlı bir kseroftalmi arasında bir ilişki den bahsedilmesine karşın, böyle bir ilişkinin tesbit edilemediğini belirten araştırmaların (13, 74) varlığı bu konuda kesin bir sonuca gitmeyi güçleştirmektedir. Bu konuda yapılan en detaylı açıklamalar Sommer ve ark.nın (75) Batı Java'da yaptıkları çalışmalardan gelmiştir. Bu çalışmalar ılımlı kseroftalmili çocuklarda ishalin, hastalığı taşımayanlara oranla 3 kez daha fazla görüldüğünü vurgulamaktadır. Bu bulguları destekleyici olarak Bangladeş'de yapılan diğer bir araştırmada, vitamin A ilişkili göz hastalıklarının %86'sında hastalık sırasında veya oluşmadan önce bir ishal vakasının görüldüğü bildirilmektedir (38). Bu veriler ışığında, kseroftalminin dolayısıyla vitamin A yetersizliğinin ishal oluşturmada bir risk faktörü oluşunun, ishalin bu göz hastalığının oluşumu için bir risk faktörü olmasına göre daha muhtemel olduğu sonucuna varılmıştır. Yine klinik ve laboratuvar çalışmaları, vitamin A yetersizliğinin

mide-bağırsak kanalında bakteriyel kolonizasyon riskini artırıp bağışıklık sistemini bozabileceğini göstermektedir (75).

Son yıllarda, açlık durumunda bağırsak salgısındaki artışın ve buna bağlı olarak oluşan ishali mekanizmasını anlamak amacıyla, hayvan materyali olarak en çok rat denenmiştir. Bir günlük açlık sonucu bağırsak sekresyonu değişmezken, 24 ile 72 saatler arasındaki açlıkta nöyotransmitter maddeler ve sekresyon doğuran etkenlerin duodenumda (47), jejunumda (83) ve ileumda (84) aşırı sekresyon oluşturdıkları gözlenmiştir. Ratlarda yapılan bu deneylerde, ince bağırsakta genelde tüm etkenlerin sekresyonu artırmalarına karşın (40), proksimal kolonda hücre içi  $Ca^{++}$  düzeyini arttıran maddelerin (Kolinerjik maddeler, 5HT) aşırı sekresyon doğurdıkları belirtilmiştir (45, 57). Yine rat rektumunda (46), 72 saat açlık sonucu kolinerjik maddelerin  $Cl^-$  sekresyonunda artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın, hücre içi siklik AMP artışı sağlayarak sekresyon doğuran etkenlerin (teofilin, dibütürl siklik AMP, forskolin ve prostaglandinler) veya medial kolonda siklik guanidin fosfat düzeyini arttıran *E. coli* gibi etkenlerin  $Cl^-$  sekresyonunda aşırı bir artışa neden olmadığı (44), tersine toklarda daha fazla sekresyon oluşturabildikleri gözlenmiştir (57).

Farelerde yapılan çalışmalarda ise, hücre içi  $Ca^+$  düzeyini arttıran maddelerin (Betanekol, 5HT) aç kolonda daha fazla sekresyon doğurduğu buna karşın hücre içi siklik AMP seviyesini arttıran maddelerin etkisiz kaldığı gözlenmiştir (70). Bu sonuçlar rat kolonunda elde edilen verileri desteklerken, ince bağırsakta (71) ratlardaki sonuçların aksine, açlığa bağlı değişim görülmediği gibi tok segmentlerde daha fazla sekresyon oluşabildiği gözlenmiştir.

### Sonuç

İshal ve oluşum nedenlerini ayrıntılı olarak açıklayan çoğu klasik kitaplar gözardı etse de, günümüzde Afrika'da görüldüğü gibi açlık ve yetersiz beslenme (kalori ve miktar olarak) sonucunda canlılarda ölümlerin ishale bağlı olduğu bir gerçektir.

Açlığa veya yetersiz beslenmeye bağlı olarak bağırsağın kısımlarına göre değişebilen sekresyon artışı, yine *in vivo* ve *in vitro* koşullarda gözlemlenebilen tonustaki değişiklikler, bu tür oluşan ishali mekanizmasını anlamada yardımcı olan önemli aşamalardır.

Toksijenik ishallerde, bağırsak hareketlerini durduran ilaçların yanında uygun antibiyotiklerin kullanımı ne kadar önemliyse, açlık sonu-

cu oluşan ishallerde özellikle ağız yolu ile alınan antibiyotiklerin, bakteriyel fermentasyonu ve dolayısıyla ürünlerinin oluşumunu önleme özelliklerinden dolayı kullanılmaları o kadar tehlikelidir.

### Kaynaklar

1. Ammon, H.V. and Phillips, S.F. (1973). *Inhibition of colonic water and electrolyte absorption by fatty acids in man*. Gastroent, 65, 744-749.
2. Argenzio, R.A. (1988). *Fluid and ion transport in the large intestine*. In: Aspects of Digestive Physiology in Ruminants, ed. Deksen, A., 140-155. Cornell University Press, Detroit.
3. Banwell, J.G. and Sherr, H. (1973). *Effect of bacterial enterotoxins on the gastrointestinal tract*. Gastroent, 65, 467-479.
4. Barry, W.S. and Pierce, N.F. (1979). *Protein deprivation causes reversible impairment of mucosal immune response to cholera toxin in rat gut*. NATUA, 281, 64-65.
5. Bienestock, J. (1974). *The physiology of the local immune response and the gastrointestinal tract*. Prog Immunol, 4, 197-207.
6. Binder, H.J. (1980). *Pathophysiology of bile acid and fatty acid induced diarrhoea*. In: Secretory Diarrhoea, eds. Field, M., Fordtran, J.S. and Schultz, S.G. 159-178. Bethesda, Maryland, American Physiological Society.
7. Binder, H.J. and Sandle, G.J. (1987). *Electrolyte absorption and secretion in the mammalian colon*. In: Physiology of The Gastrointestinal Tract, ed. Johnson, L.R. 1389-1418. Raven Press, New York.
8. Blood, D.C., Radostits, O.M. and Henderson, J.A. (1983). *Veterinary Medicine*. Bailliere Tindall, East Sussex.
9. Black, R.E., Brown, K.H. and Beckers, S. (1984). *Malnutrition is a determining factor in diarrhoeal duration, but not incidence, among young children in a longitudinal study in rural Bangladesh*. Am J Clin Nutr, 39, 87-94.
10. Booth, I., Strange, G., Murer, H. and Milla, P. (1985). *Digestive jejunal brush border  $Na^+/H^+$  exchange: A new cause of congenital secretory diarrhoea*. LANCA, 1, 1066-1069.
11. Bond, J.H. and Levitt, M.D. (1976). *Fate of soluble carbohydrate in the colon of rats and man*. J Clin Invest, 57, 1158-1164.
12. Bright-Asare, P. and Binder, H.J. (1973). *Stimulation of colonic secretion of water and electrolytes by hydroxy fatty acids*. Gastroent, 64, 81-88.
13. Brown, K.H., Gaffar, A. and Alamgir, S.M. (1979). *Xerophthalmia, protein-calorie malnutrition and infections in children*. J Pediatrics, 95, 651-656.
14. Chandra, R.K. (1983). *Nutrition, immunity and infection-present knowledge and future directions*. LANCA, 1, 688-691.
15. Chang, E.B. and Field, M. (1983). *Intestinal electrolyte transport and diarrhoeal disease*. Gastroent, 1, 148-180.
16. Chen, L.C., Huq, E. and Huffma, S.L. (1981). *A prospective study of the risk of diarrhoeal diseases according to the nutritional status of children*. Am J Epidemiol, 114, 284-292.
17. Cummings, J.H. (1983). *Fermentation in the human large intestine: evidence and implications for health*. LANCA, 1, 1206-1209.

18. **Dobbins, J.W. and Binder, H.J.** (1981). *Pathophysiology of diarrhoea; alterations in fluid and electrolyte transport.* Clin Gastroenterol, 10, 605-625.
19. **Donowitz, M.** (1983). *Ca<sup>++</sup> in the control of active Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> transport: Involvement in neurohumoral action.* Am J Physiol, 245, G165-G177.
20. **Donowitz, M., Wicks, J., Cusolito, S. and Sharp, G.W.G.** (1984). *Pharmacotherapy of diarrhoeal disease: an approach based on physiologic principles.* In: Mechanisms of Intestinal Electrolyte Transport and regulation by calcium, eds. Donowitz, M. and Sharp, G.W.G. 329-359, Alan R. Liss, New York.
21. **Edwards, C.A., Dueden, B.I. and Read, N.W.** (1986). *The effect of clindamycin on the ability of a continuous culture of colonic bacteria to ferment carbohydrate.* Gut, 27, 411-417.
22. **Feachem, R.G.** (1987). *Vitamin A deficiency and diarrhoea.* Trop Dis Bull, 84, R2-R16.
23. **Field, M., Rao, M.C. and Chang, E.B.** (1989). *Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease.* New Engl J Med, 321, 800-806.
24. **Field, M., Rao, M.C. and Chang, E.B.** (1989). *Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease.* New Engl J Med, 321, 879-883.
25. **Ghishan, F.K.** (1988). *The transport of electrolytes in the gut and the use of oral rehydration solutions.* Pediatr Clin North Am, 35, 35-51.
26. **Gianella, R., Serumaga, J., Walls, D. and Drake, K.W.** (1981). *Effects of clindamycin on intestinal water and glucose transport in the rat.* Gastroent, 80, 907-913.
27. **Gyorgy, H.** (1968). *Protein-calorie and vitamin A malnutrition in South East Asia.* Fed Proc, 27, 949-953.
28. **Harris, R.C.** (1988). *Review of selected bacterial enterotoxins and their role in gastroenteritis.* Ann Clin Lab Sci, 18, 102-108.
29. **Helweg-Larsen, P., Hoffmeyer, H., Kieler, J., Thaysen, E.H., Thaysen, P. and Wulff, M.H.** (1952). *Famine disease in German concentration camps: complications and sequels.* Acta Med Scand, 274, 1-460.
30. **Holmberg, C., Peerheentupa, J. and Launiala, K.** (1975). *Colonic electrolyte transport in health and congenital chloride diarrhoea.* J Clin Invest, 56, 302-310.
31. **Holmberg, C., Peerheentupa, J., Launiala, K. and Hallman, M.** (1977). *Congenital chloride diarrhoea.* Arch Dis Child, 52, 255-267.
32. **Hughes, J.M., Murad, F., Chang, B. and Guerrant, R.L.** (1978). *Role of cyclic GMP in the action of heat-stable enterotoxin of Escherichia coli.* NATUA, 271, 755-756.
33. **Hughes, S., Warhurs, T., Turnberg, L.A., Higgs, N.B., Guigliano, L.G. and Draser, B.S.** (1983). *Clostridium difficile toxin-induced intestinal secretion in rabbit ileum in vitro.* Gut, 24, 94-98.
34. **James, J.W.** (1972). *Longitudinal study of the morbidity of diarrhoea and respiratory infection in malnourished children.* Am J Clin Nutr, 25, 690-694.
35. **Kalser M.H., Cohen, R., Argeage, I., Yawn, E., Mayoral, L., Hoffert, W. and Frazier, D.** (1966). *Normal and bacterial flora of the human small and large intestine.* New Engl J Med, 274, 500-505.
36. **Kalser, M.H., Cohen, R., Argeaga, I., Yawn, E., Mayoral, L., Hoffert, W. and Frazier, D.** (1966). *Normal and bacterial flora of the human small and large intestine.* New Engl J Med, 274, 558-563.
37. **Karlström, L.** (1986). *Mechanism in bile salt induced secretion in the small intestine: An experimental study in rats and cats.* Acta Physiol Scand, 126, 1-48.
38. **Khan, M.U., Haque, M.D. and Khan, M.R.** (1984). *Nutritional ocular diseases and their association with diarrhoea in Metlab, Bangladesh.* Brit J Nutr, 52, 1-9.
39. **Krejs, G.J., Hendler, R.S. and Fordtran, J.S.** (1980). *Diagnostic and pathophysiologic studies in patients with chronic diarrhea.* In: Secretory Diarrhea, eds. Field, M., Fordtran, J.S. and Schultz, S.G. 141-151. Bethesda, Maryland. American Physiological Society.
40. **Lane, A. and Levin, R.J.** (1992). *Enhanced electrogenic secretion in vitro by small intestine from glucagon-treated rats: Implications for the diarrhoea of starvation.* Exp Physiol, 77, 645-648.
41. **Lange, S.** (1982). *A rat model for an in vitro assay of enterotoxic diarrhea.* FEMS Microbiol Lett, 15, 239-242.
42. **Leas, G.M. and Percy, W.H.** (1981). *Antibiotic associated colitis: An in vitro investigation of the effects of antibiotics on intestinal motility.* Br J Pharmacol, 73, 535-547.
43. **Leung, A.K.C., Darling, P. and Auclari, C.** (1987). *Oral rehydration therapy-a review.* JR Soc Hlth, 2, 64-67.
44. **Levin, R.J., Nzegwu, H.H.C., Pereira, M. and Young, A.** (1988). *Malnourishment enhances the in vitro electrogenic secretory response to E. Coli STa enterotoxin in rat small and large intestine.* J Physiol (Lond), 406, 56P.
45. **Levin, R.J., Nzegwu, H.H.C. and Young, A.** (1988). *Proximal colon secretion in fed and fasted rats.* J Physiol (Lond), 396, 33P.
46. **Levin, R.J. and Parker, A.** (1990). *Rectal electrogenic secretion-is it a putative indicator of intestinal secretory status induced by nutritional deprivation in the rat?* Exp Physiol, 75, 609-611.
47. **Levin, R.J. and Young, A.** (1988). *Nutritional level and rat proximal duodenal secretion in vitro and in vivo.* J Physiol (Lond), 403, 47P.
48. **Loeschke, K.** (1981). *Diarrhoea and enterocolitis associated with antibiotics: Pathogenesis and clinical features.* In: Diarrhoea in Disorders of Intestinal Transport, eds., Ruppini et al., 182. Thieme-Stratton, New York.
49. **Mancz, D.D. and Frosoyth, G.W.** (1982). *Ricinaloleate and deoxyholate are calcium ionophores in jejunal brush-border vesicles.* J Membr Bio, 70, 125-133.
50. **Marin, L., Saner, G., Sökücü, S., Gunoz, H., Neyzi, O. and Zetterström, R.** (1987). *Oral rehydration therapy in neonates and young infants with infectious diarrhoea.* Acta Pediatr Scand, 76, 431-437.
51. **Mark, J.J., Delaine-Sans, M. and Tedesco, F.J.** (1974). *Bacterial studies of clindamycin associated colitis.* Gastroent, 69, 352-358.
52. **Mehkjian, H.S., Phillips, S.F. and Hofmann, A.F.** (1971). *Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids; perfusion studies in man.* J Clin Invest, 50, 1569-1676.
53. **Molla, A.M., Hossain, M., Sarker, S.A., Molla, A. and Greenough, W.G.** (1982). *Rice-powder electrolyte solution as oral therapy in diarrhoea due to Vibrio cholerae and Escherichia coli.* LANCA, June, 1317-1319.
54. **Moss, J. and Vaughan, M.** (1989). *Guanine nucleotide-binding proteins in activation of adenyl cyclase: Lessons learned from cholera and "travellers' diarrhoea".* J Lab Clin Med, 113, 258-268.

55. Mutanda, L.N., Kangethe, S.K., Juma, R., Lichenaga, E.O. and Gathelha, C.G. (1985). *Aetiology of diarrhoea in malnourished children in Kenyetta National Hospital*. East Afr Med J, 62, 835-841.
56. Neutra, M.R., Maner, J.H. and Mayoral, L.G. (1974). *Effects of protein-calorie malnutrition on the jejunal mucosa of tetracyclin treated pigs*. Am J Clin Nutr, 27, 287-295.
57. Nzegwu, H.C. and Levin, R.J. (1990). *Dietary reduction increases secretion in rat distal colon induced by secretagogues acting via Ca<sup>++</sup> but not cyclic AMP*. Proc Nutr Soc, 49, 178A.
58. Palmer, D.L., Koster, F.T., Alan, A.K.M.J. and Islam, M.R. (1976). *Nutritional status: A determinant of severity of diarrhoea in patients with cholera*. J Infect Dis, 134, 8-14.
59. Pretorius, P.J. (1968). *The clinical nature and extent of protein malnutrition in South Africa*. S Afr Med J, 21 Sept, 956-958.
60. Rao, S.S.C., Edwards, C.J., Austen, C.J., Bruce, C. and Read, N.W. (1988). *Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin*. Gastroent, 94, 928-932.
61. Read, N.W. (1982). *Diarrhoea: The failure of colonic salvage*. LANCA, 481-483.
62. Reddy, V. (1985). *Relation between diarrhoea and malnutrition*. Indian J Pediatr, 52, 463-467.
63. Roadiger, W.E.W. (1986). *Metabolic basis of starvation diarrhea: implication for treatment*. LANCA, May 10, 1082-1084.
64. Rossi, T.M. and Lebenthal, E. (1983). *Pathogenic mechanism of protracted diarrhoea*. Adv Pediatr, 30, 595-633.
65. Rothman, D., Udall, J.N., Pang, K.Y., Kirkham, S.E. and Walker, W.A. (1985). *The effect of short-term starvation on mucosal barrier function in the newborn rabbit*. Pediatr Res, 19, 727-731.
66. Rubino, A. and Guandalini, S. (1984). *Mechanisms of secretory diarrhea caused by bacterial enterotoxins*. In: Chronic Diarrhea in Children, ed. Lebenthal, E. Nestle Vevey/Raven Press New York.
67. Santhanakrishnan, B.R. and Devi, I.U. (1986). *Chronic protracted watery diarrhoea in malnourished children*. Indian J Pediatr, 23, 515-519.
68. Sağmanlıgil, V., Emre, B. ve Çelebi, F. (1994). *Aç ve tok farelerde medial jejunum, proksimal ve distal ileumda non-kümülatif cevap eğrileri*. AÜ. Vet Fak Derg, 41(3-4), (456-468).
69. Sağmanlıgil, V. İriadam, M., Emre, B. ve Şireli, M. (1995). *PGF<sub>2α</sub>'nın fare ince bağırsağına etkisi*. AÜ Vet Fak Derg, 42, (3), (Baskıda).
70. Sağmanlıgil, V. and Levin, R.J. (1993). *Electrogenic ion secretion in proximal, mid and distal colon from fed and starved mice*. Comp Biochem Physiol, 106C(2), 449-456.
71. Sağmanlıgil, V., and Levin, R.J. (1995). *Effects of dietary deprivation on small and large intestinal ion transport in the mouse*. A.Ü. Vet Fak Derg, 42(3), Baskıda.
72. Scrimshaw, N.S., Taylor, C.E. and Gordon, J.F. (1968). *Interaction of nutrition and infection*. Geneva WHO Monograph, No.57.
73. Sherman, P., Forstner, J., Roomi, N., Khatri, J. and Forstner, G. (1985). *Mucin depletion in the intestine of malnourished rats*. Am J Physiol, 248, G418-G423.
74. Solon, F.S., Popkin, B.M., Fernandez, T.I. and Latham, M.C. (1978). *Vitamin A deficiency in the Philippines: A study of xerophthalmia in Cebu*. Am J Clin Nutr, 31, 360-368.
75. Sommer, A., Katz, J. and Tarwotjo, I. (1984). *Increased risk of respiratory disease and diarrhoea in children with pre-existing mild vitamin A deficiency*. Am J Clin Nutr, 40, 1090-1095.
76. Spiller, R.C., Brown, B. and Silk, D.B.A. (1982). *Clindamycin inhibits bicarbonate-stimulated sodium absorption in the human jejunum*. Gastroent, 82, 1186.
77. Stein, Z., Susser, M., Saenger, G. and Morolla, F. (1975). *Famine and Human Development: the Dutch hunger winter of 1944-1945*. New York Oxford University Press, London.
78. Stanton, B.F., Clemens, D.J., Wojtyniak, B. and Khair, T. (1986). *Risk factors for developing mild nutritional blindness in Urban Bangladesh*. Am J Dis Child, 140, 584-588.
79. Stoll, B.J., Banu, H., Kabir, I. and Molla, A. (1985). *Night blindness and vitamin A deficiency in children attending a diarrhoeal disease hospital in Bangladesh*. J Trop Pediatr, 31, 36-38.
80. Viteri, F.E. and Schneider, R.E. (1974). *Gastrointestinal alterations in protein-calorie malnutrition*. Med Clin North Am, 58, 1487-1505.
81. Walker, W.A. (1976). *Host defense mechanisms in gastrointestinal tract*. Pediatr, 57, 901-916.
82. Winneck, M. (1979). *Hunger disease-Studies by Jewish Physicians in the Warsaw Ghetto*. John Wiley and Sons, New York.
83. Young, A. and Levin, R.J. (1990). *Diarrhoea of famine and malnutrition: investigations using a rat model: 1. Jejunal hypersecretion induced by starvation*. Gut, 31, 43-53.
84. Young, A. and Levin, R.J. (1990). *Diarrhoea of famine and malnutrition: investigations using a rat model: 1. Ileal hypersecretion induced by starvation*. Gut, 31, 162-169.