

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİMDALİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA GELİŞEN
ENFEKSİYÖZ İSHALLER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ

Hazırlayan
Şükran ŞAHİNKAYA

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE

Yüksek Lisans Tezi

NİSAN 2023
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİMDALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
GELİŞEN ENFEKSİYÖZ İSHALLER İÇİN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Şükran ŞAHİNKAYA

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE

NİSAN 2023
KAYSERİ

BİLİMSELETİĞEUYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Şükran ŞAHİNKAYA

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gelişen Enfeksiyöz İshaller İçin Risk faktörlerinin Belirlenmesi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Şükran ŞAHİNKAYA

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ayşegül ULUKILIÇ

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE danışmanlığında **Şükran ŞAHİNKAYA** tarafından hazırlanan “**Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gelişen Enfeksiyöz İshaller İçin Risk faktörlerinin Belirlenmesi**”adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında **Yüksek Lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.

18.01.2023

JÜRİ İmza

Danışman: **Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE**

Üye: **Prof. Dr. Ayşegül ULUKILIÇ**

Üye: **Prof. Dr. Mustafa Gökhan GÖZEL**

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun.....tarih ve.....

Sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr.Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

İTHAF

Almanya'nın Köln şehrinde bulunan The University of Cologne' de 5. Sınıf tıp fakültesi öğrencisi olan Yiğenim Numan Ahmet KIRCA ' ya ve Hannover şehrinde bulunan Hannover Medical School'da 3. Sınıf tıp fakültesi öğrencisi olan Yiğenim Halit KIRCA' ya ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu destek ve yardımlarından ötürü hocaların Prof. Dr. Ayşegül ULUKILIÇ, Doçent Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR hocalarıma;

Yüksel lisans eğitimim boyuca ve tez çalışması sürecinde kemik iliği nakli ünitesindeki çalışmalarında yanımda olan KİT bölüm koordinatörü hemşire Fatma Varal ve ekip arkadaşlarına ve enfeksiyon kontrol kurulu sorumlusu hemşire Tülay Orhan ve ekip arkadaşlarına enfeksiyon kontrol kurulu sekreteri Ayfer Tekin'e;

Yüksek lisans eğitimimin büyük bir kısmında ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, hastaya verdiği değeri her zaman hissettiren bize de bunu öğütleyen, gecesini gündüzünü hastaları için fedakârca harcayan, bilgisiyle hocam çalışkanlığı, azmi ve dik duruşunu örnek aldığım, öğrencisi olduğum için büyük mutluluk duyduğum, kendimi çokça şanslı hissettiğim saygı değer hocam, tez danışmanım Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Dr. Zeynep TÜRE YÜCE'ye;

Bilgi birikimini, bilime olan sevdasını, çalışkanlığını, azmini, soğukkanlılığını, olaylara bakış açısını her zaman takdir ettiğim, bilgilerini öğrencileriyle paylaşmaktan ne kadar keyif aldığını bildiğim, bilgiye nasıl ulaşılacağını öğreten, hep bir adım daha öteye gitmemiz için destekçi olan, sözleri ve düşünceleriyle hayatımda çok önemli bir yere sahip, değerli hocam Prof. Dr. Ali ÜNAL'a;

Mutlu günlerde yanımda olduğu gibi zor günlerde de hep yanımda olan, örnek bir mimar oluşunun yanında örnek bir insan, örnek bir dost olan, disiplinli oluşunu, güler yüzünü, her zaman hoşgörü ve sabırla beni dinleyen, çözüm bulan canım arkadaşım, sevgili dostum Mustafa ARSLAN'na;

Kayseri'de başlayıp, hala Kayseri'de devam eden eğitim ve iş hayatımda her daim yanımda olan, elinden geldiğince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, özüne sözüne sonsuz güvendiğim, güzel kalpli bir tanecik babam Muharrem ŞAHİNKAYA, canım annem Hatice ŞAHİNKAYA'ya, ablalarım Jale Kırca, Lale Bozkurt ve kıymetli abim Davut Şahinkaya'ya teşekkürü bir borç bilirim...

Şükran ŞAHİNKAYA

Kayseri, NİSAN 2023

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA GELİŞEN ENFEKSİYÖZ İSHALLER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Şükran ŞAHİNKAYA

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Bakteriyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2023
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE

ÖZET

Bu çalışmada hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ya da hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen ishaller ve enfeksiyöz ishaller için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri (ERÜ) Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakil Hastanesi hematoloji ve kemik iliği transplantasyon ünitelerinde 1 Haziran 2021-30 Kasım 2022 tarihinde hematolojik malignite tanılı hastalarda prospektif gözlemsel olarak yapıldı.

Çalışmada iki farklı karşılaştırma yapıldı. 1: Tüm hasta grubunda ishali olan ve olmayan hastalar demografik veriler, tedaviler, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve prognoz açısından karşılaştırıldı.

2: İshali olan hastalar enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak kategorize edilerek demografik veriler, tedaviler, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve prognoz açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamıza ishali olmayan 50 (%32.3), ishali olan 105 (%67.7) olmak üzere toplam 155 hasta dâhil edildi. HKHN öyküsü (%78'e %28; <0.001), nötropeni varlığı (%61'e %18 p<0.001), nötropenik ateş varlığı (%25'e %4 p=0.003) ve Granülosit Kolonisi Stimulasyon Faktörü (GCSF) kullanımı (%58'e %10 p<0.001) oranları ishali olan grupta olmayan gruba göre daha yüksekti. Antimikrobiyal tedavilerden piperasilin-tazobaktam (%44 ve %14 p<0.001), flukonazol (%67 ve %14, p<0.001) ve asiklovir (%84 ve %48 p<0.001) kullanımı ishali olan hasta grubunda daha yüksek bulundu. İshali olan 38 hasta enfeksiyöz ishal olarak kategorize edildi. Kortikosteroid kullanım oranı enfeksiyöz ishali olan grupta (%39) istatistiksel olarak anlamlı oranda (p<0.001) daha yüksekti. Non enfeksiyöz ishali olan hastalarda GCSF kullanım oranı enfeksiyöz ishali olan hastalara göre daha fazla bulundu (%67 ve %42, p=0.022). İshal süresi ortanca değeri enfeksiyöz ishali olan grupta 9 (4-10); non-enfeksiyöz ishali olan grupta ise 5 (3-8) gündü (p=0.012). Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre kortikosteroid tedavisinin enfeksiyöz ishal riskini OR=4.75 (CI:1.32-17.02) kat arttırdığı belirlendi. GCSF tedavisinin enfeksiyöz ishale karşı OR=1/0.352=2.84 (CI:0.12-0.96) kat risk azaltıcı etki gösterdiği ve ishal süresinin artmasının enfeksiyöz ishal için 1.15 (CI:1.02-1.31) kat risk oluşturabileceği sonucuna ulaşıldı.

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyöz ishal süresi daha uzundur. Kortikosteroid kullanımı enfeksiyöz ishal gelişiminde bir risk faktörü iken GCSF kullanımı koruyucu etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Kanser; Enfeksiyon; İshal; Tedavi.

DETERMINATION OF RISK FACTORS FOR INFECTIOUS DIARRS DEVELOPING IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNITIES

Şükran ŞAHİNKAYA

Erciyes University, Institute of Health Sciences, Department of Clinical
Bacteriology and Infectious Diseases

M.Sc. Thesis, January 2023

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to determine the risk factors for diarrhea and infectious diarrhea in patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies.

Materials and methods: This prospective observational study was done in patients with a diagnosis of hematological malignancy between 1 June 2021 and 30 November 2022 in Erciyes University Faculty of Medicine Hospitals Şahinur Dedeman Bone Marrow Transplantation Hospital.

Two different comparisons were made in the study. 1: Patients with and without diarrhea in the whole patient group were compared in terms of demographic data, treatments, risk factors, laboratory findings and prognosis.

2: Patients with diarrhea were categorized as infectious and non-infectious and compared in terms of demographic data, treatments, risk factors, laboratory findings and prognosis.

Results: A total of 155 patients, 50 (32.3%) without diarrhea and 105 (67.7%) with diarrhea, were included. History of HSCT (78 vs 28%; <0.001), presence of neutropenia (61% vs 18% p<0.001), presence of neutropenic fever (25% vs 4% p=0.003), and use of GCSF (58% vs. 10% p<0.001) rates were statistically significantly higher in the group with diarrhea. The use of antimicrobial treatments such as piperacillin-tazobactam (44% vs 14% p<0.001), fluconazole (67% vs 14%, p<0.001) and acyclovir (84% vs 48% p<0.001) was higher in the patient group with diarrhea. 38 patients with diarrhea were categorized as infectious diarrhea. The rate of corticosteroid use was significantly (p<0.001) higher in the group with infectious diarrhea. The rate of use of GCSF in patients with non-infectious diarrhea was higher than in patients with infectious diarrhea (67% vs. 42%, p=0.022). The median duration of diarrhea was 9 (4-10) in the group with infectious diarrhea; in the group with non-infectious diarrhea (5 (3-8) days) (p=0.012). Corticosteroid treatment increased the risk of infectious diarrhea OR=4.75 (CI:1.32-17.02) times. It was concluded that GCSF treatment had an OR=1/0.352=2.84 (CI:0.12-0.96)-fold risk-reducing effect against infectious diarrhea and that an increase in the duration of diarrhea may create a 1.15 (CI:1.02-1.31)-fold risk.

Conclusions: The duration of infectious diarrhea is longer in patients with hematological malignancies. While the use of corticosteroids is a risk factor for the development of infectious diarrhea, the use of GCSF has a protective effect.

Keywords: Hematological Cancer; Infection; Diarrhea; Treatment.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSELETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematolojik Maligniteler	3
2.2. Kök Hücre	4
2.3. Hematopetik Kök Hücre Nakli	5
2.4. Graft Versus Host Hastalığı	6
2.5. Mukozit	6
2.6. Nötropenik Ateş	7
2.7. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İshal	8
2.7.1. <i>Clostridioides Difficile</i>	9
2.7.2. Sitomegalovirüs.....	11
2.7.3.. Non-Enfeksiyöz İshal Nedenleri	13

2.7.4. İshali Olan Hematolojik Maligniteli Hastlarda Uygulanması Gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1.İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	44
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

AGVHH	: Akut Graft Versus Host Hastalığı
AHKHN	: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
CDC	:Centersfor Disease Control and PreventionHastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CMV	: Sitomegalo Virüs
GCSF	: Granülosit Kolonisi Stimulasyon Faktörü
GİS	: Gastrointestinal sistem
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HKH	: Hematopoetik Kök Hücreler
HL	: Hodgkin Lenfoma
KML	:Kronik Miyeloid Lösemi
MM	:multiple myelom
NHL	:Non Hodgkin Lenfoma
GI	: Gastrointestinal Sistem
SOT	: Solid Organ Transplantasyonunda
IADL	: Öz Bakım Aktivite Skorunda
PHO	:Polonya Pediatrik Onkoloji Merkezlerinde
TBI	: Total vücut ışınlaması

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırması.....	4
Tablo 2.2.	İmmünoşüpresif hastalarda enfeksiyöz ishal etkenleri.....	12
Tablo 2.3.	İmmünoşüpresif Hastalardaki Non-Enfeksiyöz İshal Nedenleri.....	14
Tablo 2.4.	İshalin şiddetinin sınıflandırılması	16
Tablo 4.1.	İshali Olan, Olmayan Ve Bütün Hasta Grubunun Demografik Veri ve Ko-Morbiditelerinin Karşılaştırılması	22
Tablo 4.2.	Risk Faktörlerinin Gruplara göre Dağılımı	23
Tablo 4.3.	Antimikrobiyal Tedavilerin Gruplara göre Dağılımı.....	24
Tablo 4.4.	Laboratuvar Değerlerinin Gruplara göre Dağılımı.....	25
Tablo 4.5.	Enfeksiyöz ve Non-Enfeksiyöz ishallerin Demografik veri, Hematolojik malignite ve alt hastalıklarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.6.	Enfeksiyöz ve Non-Enfeksiyöz ishallerin Risk Faktörleri açısından karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.7.	Enfeksiyöz ve Non-enfeksiyöz ishali olan hastalarda antimikrobiyal tedavilerin karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.8.	Laboratuvar Bulgularının Zamana ve Enfeksiyöz Durumuna göre Dağılımı	31
Tablo 4.9.	Tanıya Yönelik Yapılan İncelemelerin Değerlendirilmesi	33
Tablo 4.10.	Enfeksiyöz ve Non-enfeksiyöz ishali olan hastalara verilen ampirik tedaviler	34
Tablo 4.11.	Enfeksiyöz ve Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalarda prognozun karşılaştırılması.....	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz ishali olan hastaların muayene bulguları 29

Şekil 4.2. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz ishali olan hastalarda semptomların dağılımı 30



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde yoğun kemoterapi protokollerinin ve girişimsel prosedürlerin gelişmesi hastaların iyileşme oranlarında ciddi artışlara neden olurken, bu tedavilerin neden olduğu immün süpresyon da enfeksiyon insidansını artırmaktadır. Nötropenik hastalarda ateş ve enfeksiyon arasındaki ilişki 1960'larda tanımlanmıştır. Başlangıçta nadir görülen bu ilişki sitotoksik ilaçların daha yaygın ve yoğun kullanımı ile ciddi bir klinik tablo olarak tanımlanmış ve geliştirilen kılavuzlar sayesinde tedavisine başlanmıştır.

Hematolojik maligniteleri olan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar sık görülür bu hastaların doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık tepkisini değiştiren kusurlar geliştirdiği göz önüne alındığında, bu hastalarda erken enfeksiyonların teşhisi, ilgili klinik sunumdaki farklı özellikler ve ayrıca gerekli teşhis araçları nedeniyle zordur. Son yıllarda bazı vakalarda aşırı antibiyotik kullanımı da antimikrobiyal direnci artırmış ve bu nedenle ilişkili farklı enfeksiyonları tedavi etme güçlüğüne artırmıştır. Bu nedenle profilaktik antibiyotik tedavisine başlama kararı her zaman bu müdahalenin sağladığı risk ve faydanın yanı sıra toksisite, maliyet ve gerektireceği süre açısından değerlendirilmelidir. Genel olarak, enfeksiyon riskine göre, spesifik bir antimikrobiyal tedavinin başlatılmasına karar verilmesinin yanı sıra, lokal direnç bilgisi, hastanın önceki enfeksiyonlarla ilgili öyküsü, antibiyotik şemalarına maruz kalma, altta yatan hastalığın tipi, kemoterapinin özellikleri ve ilişkili komplikasyonlara bakılmalıdır.

Hematolojik maligniteli hastalarda ishal de sık görülen bir komplikasyondur. İshal etyolojisinde hastaların beslenme bozukulukları, uygulanan kemoterapi prosedürleri, proton pompa inhibitörleri, antimikrobiyal tedaviler gibi bir çok faktör bulunmaktadır. İshalin önemli bir nedeni ise bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyon etkenleridir. Bu etkenler immün kompetan erişkinlerde hafif bir tablo ile görülürken bu hasta grubunda nötropenik enterokolit, sepsis, septik şok ya da perforasyon gibi komplikasyonlara

neden olabilmektedir. Ayrıca bu etkenler temas yoluyla bulaşabildiği için hematoloji ve kök hücre nakil servislerinde diğer hastalar için de risk oluşturmaktadır.

Bu çalışmada hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ya da hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen ishaller ve enfeksiyöz ishaller için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda hastanemiz hematoloji ve hematopoetik kök hücre nakli kliniklerinde ishali olan hastalarda sahip oldukları risk faktörlerine göre muhtemel etkenler, tanı için yapılması gereken tetkikler, erken tedaviler ve bu hastalara uygulanması gereken enfeksiyonkontrol önlemlerinin planlanması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maligniteler

Hematolojik maligniteler; sıklıkla genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle kan, lenfoid doku veya kemik iliğindeki hücrelerin, mutasyon sonucu malign dönüşüme uğramasıyla ortaya çıkan kanserlerdir (Gül ve Ark. 2010).

Hematolojik malignitelerin toplumlardaki sıklığı yaş, cinsiyet, ırk, risk faktörlerinin toplumdaki yaygınlığı ve hematolojik malignitelerin türüne göre değişebilmektedir. Örneğin multiple myelomanın Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'deki insidansı 100000'de 7 olarak bildirilmiştir (www.uptodate.com).

Bununla birlikte Burkitt Lenfoma'ların Afrika'lı çocuklarda sıklığı ise 100000 çocukta 3-6 olarak bildirilmiştir. Kronik miyeloid lösemilerde bu insidans 100000'de 1-2 olarak bildirilmiştir (www.uptodate.com).

Hematolojik maligniteli hastalarda mortalite oranları da malignite türü, yaş, cinsiyet, ırk, ülke, hastaların diğer ko-morbiditeleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişir. Akut lenfoblastik lösemilerde (ALL) gelişmiş ülkelerde beş yıllık sağkalım %80 lere iken az gelişmiş ülkelerde %35 'lerdedir (www.uptodate.com).

Hematolojik maligneler katagorilerine ayırdığında, üç önemli özellik temel alınmaktadır. Hastalık seyrinin ve hücre olgunluğunun temel alındığı Akut-Kronik, köken aldığı hücre tipinin temel alındığı Lenfoid-Myeloid şeklinde sınıflandırılmıştır. Vücuttaki tuttuğu bölgesinin esas alındığı, sınıflandırmada kemik iliği ve kanın tutulumu ön planda olduğu lösemi, doku tutulumu önde ise lenfoid kökenlilere lenfoma, myeloid kökenlilere granülositik sarkom denilmektedir.

Hematolojik maligniteleri sınıflandırdığımızda; Lösemiler, Non-hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin lenfoma (HL) ve Multiple Myelom (MM) olmak üzere

sınıflandırabilirler. Lösemi ve lenfoma arasındaki temel fark; lösemi kan ve kemik iliğinde görülürken, lenfoma lenf bezlerinde görülen kanseridir. Akut lösemiler; birden ortaya çıkan, çok hızlı bir şekilde ilerleyen ve hastayı düşkün bırakan kanserler olup, akut lenfoblastik akut myeloblastik lösemi (AML) olmak üzere iki tipi vardır. Kronik lösemiler ise daha ağır seyirlidir, hastayı birden kötüleştirmez. Kronik miyelositer lösemi (KML) ve kronik lenfositer lösemi (KLL) olmak üzere ikiye ayrılır. Akut lösemilerde kanda lökosit sayısı düşük, normal veya yüksek olabilirken, kronik lösemilerde kanda lökosit sayısı artmıştır. Her lösemi tipinin kendine özgü birçok alt tipi ve tedavi şekli vardır.

Lenfomalar ise Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin Lenfoma (HL) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Non-Hodgkin lenfoma da Reed Sternberg hücreleri bulunmazken, Hodgkin lenfoma’da bulunur (Özer, 2022).

Tablo 2.1. Hematolojik Malginitelerin Sınıflandırması

LÖSEMİLER (Kemik iliği ve kanda)	1-AKUT LÖSEMİ Akut Lenfoblastik(ALL) Myeloblastik Lösemi(AML) 2- KRONİK LÖSEMİ Kronik Miyelositer Lösemi (KML) Kronik Lenfositer Lösemi (KLL)
LENFOMALAR (Lenf bezlerinde)	1-NON-HODGKİN LENFOMA (NHL) 2-HODGKİN LENFOMA (HL)
MULTİPLE MYELOM (Kemik iliği ve kemikte)	

2.2. Kök Hücre

Kök hücreler, özelleşmemiş durumda olup, doku ve organlarda bulunan hücre soylarını oluşturmak için kendi kendilerini yenileyebilme veya bulundukları doku ya da organın hücrelerine dönüşebilme ve sınırsız bölünebilme niteliğine sahip farklılaşma yaşamamış hücrelerdir. Hematopoetik kök hücreler, embriyonal gelişim sırasında ilk olarak yolk kesesine ardından fetal karaciğere en sonunda da dalak ve kemik iliğine göç ederler.

Erişkinlerde, sayıca az kök hücre periferel kanda dolaşır ve bu kök hücreler büyüme faktörünün etkisiyle sayıca artırılabilir (Bryder ve ark. 2006).

2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hastadan (otolog) veya bir donörden (allojenik) hematopoietik progenitör hücreler kullanılarak hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), yaşamı tehdit eden birçok kanser ve malign olmayan hastalık için potansiyel olarak iyileştirici bir tedavidir. ABD’de her yıl yaklaşık 20.000 HKHN gerçekleştirilir (Majhail 2015).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematopoetik Kök Hücre Nakli biriminde de 1998 yılından bu yana otolog ve allojenik HKHN yapılmakta olup günümüze kadar 2200 üzerinde nakil gerçekleştirilmiştir.

İki ana hematopoetik kök hücre nakli tipi vardır: (1) otolog hematopoetik kök hücre nakli (otolog-HKHN) ve (2) allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN). Her ikisinin de altında yatan prensip, bir şartlandırma rejimi kullanılarak hastanın kendi kemik iliği hücrelerinin miyeloablasyonunun ardından kemik iliğini yeniden doldurmak için kök hücrelerin yeniden infüzyonudur.

Oto-HKHN’ de hasta daha önce topladığı kök hücrelerle yeniden infüze edilirken AKİT’de yeniden infüze edilen kök hücreler sağlıklı bir donörden toplanır. Kök hücre reinfüzyonundan önce şartlandırma stratejileri, hatta miyeloablative olmayan stratejilerin kullanımı, altta yatan spesifik hastalığa ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir.

Otolog-HKHN için en yaygın endikasyonlar Hodgkin lenfoma (HL), multipl miyelom (MM), Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) ve plazma hücre bozukluklarıdır. Tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riski nedeniyle HKHN'ye girecek uygun hastaların seçilmesi çok önemlidir. Çoğu endikasyonda genel uygunluk kriterleri ve değerlendirmeleri benzerdir ve yaş, renal, pulmoner, kardiyak ve karaciğer fonksiyonu, bulaşıcı hastalık riski, kilo ve beslenme ve sosyal konuları içerir. Tarihsel olarak, tedaviyle ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlemek için hangi hastaların HKHN'den sonra nüks etme olasılığının yüksek olduğunu tahmin etmek için klinik prognostik modeller de kullanılmıştır (Jacene HA, 2021).

Tedavinin uzun ve sürecin karışık olduğu hematopoetik kök hücre naklinde allo-HKHN uygulanan hastaların süreçte kullanılan ilaçlar, verici-hasta özellikleri, altta yatan hastalığın derecesi ve teknik nedenler gibi birçok nedenden dolayı karşımıza

komplikasyonlar çıkar. Komplikasyonların en önemlilerinden bir tanesi olan Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) dır (Doğan MF, 2020).

2.4. Graft Versus Host Hastalığı

Allojenik nakil komplikasyonların en önemlilerinden bir tanesi, Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) dır. GVHH ilk kez 1966 yılında Billingham tarafından tanımlanmış olup ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bağışıklığı yeterli olan donör hücrelerinin, bağışıklığı baskılanmış alıcının dokularını yabancı olarak algılaması ve bunun sonucunda da cilt, mukoza, gastrointestinal sistem (GİS), göz, akciğer, karaciğer, deri, timus, merkezi sinir sistemi, yumurtalık veya testis dâhil olmak üzere konağın hedef organlarına ve hematopoetik sisteme saldırabilir. Bu durum, organ ve dokuların bir ya da daha fazlasının hasarı ile seyreden heterojen klinik bir tablodur. GVHH gelişmesi için gerekli koşullar olarak, graftın immünkompetan hücreler içermesi, konak hücrelerin donör hücrelerinde bulunmayan antijenler eksprese etmesi ve alıcı dokuların nakledilen hücrelere karşı etkin yanıt verememesi sonucu immün sistemin baskılanması olarak tanımlanmıştır (Doğan, 2020).

2.5. Mukozit

Mukozit, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde kanser tedavisine ikincil olarak ortaya çıkan inflamatuvar, eroziv ve ülseratif lezyonları ifade eder. Oral mukozit, solid tümörler için konvansiyonel kemoterapi alan hastaların yaklaşık %20-40'ında, baş ve boyun radyoterapisi alan hastaların %80'inden fazlasında ve hematopoietik kök hücre nakli öncesi yüksek doz kemoterapi alan hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Kök hücre naklinde de bazı rejimlerde % 80' e varan oranlarda gastrointestinal mukozit görülmektedir (Bowen, 2017).

Bir çalışmada solid tümörler veya lenfoma için kemoterapi alan 599 hastanın 303'ünde (%51) oral ve/veya gastrointestinal mukozit geliştiği bildirilmiştir (Elting ve ark, 2003).

Bununla birlikte, en derin mukozit yükü, tüm vücut ışınlaması olsun ya da olmasın hemapoetik kök hücre nakli sırasında uygulanan mukotoksik ajanların sindirim sisteminde ciddi hasara yol açtığı bildirilmiştir (Bowen ve ark, 2017).

2.6. Nötropenik Ateş

Nötropenik ateş, hematolojik malignite, kemoterapi, kök hücre nakli veya immün yetmezliği olan hastalarda gelişen ve ölümlle sonuçlanabilen, ciddi komplikasyonlardan birisidir. Nötropenik hastaların hepsinde ateşin nedeni enfeksiyon olmayabilir. Bu hasta grubunda ateş, enfeksiyonun en önemli ve bazen tek semptomu olarak karşımıza çıkabilir. Konaktaki immün yetersizlik nedeniyle, enfeksiyona sebebiyet veren mikroorganizmalara yeterli inflamatuvar cevabın olmaması, bu hastalarda normal de ortaya çıkması gereken enfeksiyon belirti ve bulguların gelişmemesine sebep olur (Escrivelave ark, 2019).

Nötropeni, periferik kandaki mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olması ve 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durum olarak tanımlanmıştır.

Nötropenin şiddeti ve süresi, enfeksiyon riskini belirgin şekilde etkiler. Ağır nötropeni (nötrofil sayısı, $<100/\text{mm}^3$), nötrofil sayısında hızlı düşüş, nötropenin 10 günden uzun sürmesi gibi faktörler olası enfeksiyon gelişme riskini belirgin şekilde artırır. Yine de daha uzun hastanede kalış süresi ve hastanın altta yatan primer hastalığı da enfeksiyon gelişimini etkiler.

Vücut sıcaklığının $\geq 38,3^\circ\text{C}$ olması veya vücut sıcaklığının bir saat devam eden $38,0-38,2^\circ\text{C}$ olması nötropenik ateş olarak tanımlanmıştır. Nötropenik hastalarda patojenik ajanlar sıklıkla endojen kökenli ve polimikrobiyal olduğundan, enfeksiyon odakları veya ajanları tanımlanamayabilir (Keng ve ark, 2013).

Nötropenik hastalarda azalmış inflamatuvar cevaba bağlı olarak klasik enfeksiyon bulguları görülmeyebilir. Bu hastalarda ateş, enfeksiyonun ilk ve sıklıkla tek göstergesidir. Kemoterapiye bağlı nötropenik ateş gelişen hastalarda, enfeksiyon en önemli ölüm nedenidir. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateşin varlığı acil tıbbi durum olarak kabul edilmektedir. Günümüzde standart bir yaklaşım olarak ateşin enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülmeli ve aksi kanıtlanmadıkça nötropenik ateşli hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerle ampirik tedaviye hemen başlanmalıdır. Nötropenik ateş gelişen hastalarda %75'e varan ölüm oranları, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik kullanımına başlanmasından sonra önemli ölçüde azalmıştır. Nötropenik ateş hastalarında antibiyoterapi seçiminde hastanın primer hastalığı, immünolojik durumu,

organ fonksiyonları, uygulanan kemoterapi protokolleri, nütropenin şiddeti ve süresi gibi birçok faktör rol oynamaktadır (Calik ve ark, 2018).

2.7. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İshal

İshal değişik sebeplere bağlı olarak, günde 3-4 kezden ve miktarca 200 g.dan fazla sulu dışkılama olayı olup, artmış sıvı ve elektrolit kaybına sebep olan bir sendromdur (Akdeniz, 2006).

Akut ishal, iki haftadan daha kısa bir süre boyunca günde üç veya daha fazla sulu dışkı olarak tanımlanırken, şiddetli akut ishal, günde altıdan fazla sulu dışkılama olmasıdır. Dört hafta veya daha uzun süren ishaller kronik olarak kabul edilmektedir ve genellikle enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkar (Angarone ve ark, 2019).

Hematolojik maligniteleri olan hastalarda ishaller sık görülen bir sorundur ve daha yüksek mortalite ve morbiditeye, artan sağlık hizmetleri maliyetlerine ve artan sıklık ve uzamış hastanede yatış süresine yol açar. Hematolojik maligniteler kendi başlarına veya terapötik stratejileri, kemoterapi, radyasyon veya hematopoietik kök hücre nakli nedeniyle hastaları enfeksiyon riski altına sokar. Bakteriler, mantarlar, protozoalar ve virüsler gibi çok çeşitli enfeksiyöz ajanlar, sistemik veya organa özgü semptomlarla kendini gösterebilir (Khayr ve ark, 2012)

İnsan vücudunun içinde ve üzerinde yaşayan trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu karmaşık ekosistem, insan mikrobiyotası olarak bilinir. İçimizde yaşayan mikrobiyal topluluklar arasında bakteri, virüs, mantar, maya ve protozoa bulunur .

İnsan mikrobiyotasının çoğu gastrointestinal sistemde bulunur, ancak deri, akciğerler, vajina veya meme bezleri gibi diğer birçok mikrobiyal niş de mevcuttur. Öngörülen alanı ile gastrointestinal sistem, insan vücudundaki konakçı, çevresel faktörler ve antijenler arasındaki en büyük etkileşim yüzeylerinden biridir (Helander 2014).

İlaç, insan vücudundaki mikrobiyal bileşimi şekillendiren bir diğer önemli faktördür. Antibiyotikler, bağırsak mikrobiyota bileşimini etkileyen en önemli ilaçlardır. Ancak antimetabolitler, antipsikotikler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi antibiyotik olmayan ilaçlar da insan mikrobiyomunu etkileyebilir. Antibiyotikler mikrobiyal çeşitliliği hızla ve önemli ölçüde azaltır; toplam bakteri taksonunun yaklaşık üçte biri 3 günde kaybolur (Mireia ve ark, 2020).

Sindirim sistemi mukozasında kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı yaralanma, epitel hücre kaybına ve ishale neden neden olabilir. Ağrı gibi akut semptomlara ek olarak, kanser hastalarında ishal, dehidrasyon, yetersiz beslenme, zayıf ilaç Emilimi ile ilişkilendirilebilir. Mukozit ve immünsüpresyon ortamında bakteriyemi , sepsis ve potansiyel olarak ölümcül septik şokla sonuçlanan mukoza boyunca bakteriyel translokasyona neden olabilir.

Bakteriyel ishal olduğu varsayılan veya eşlik eden enfeksiyonlar için ampirik antibiyotik kullanımı, ilacın bileşimini daha da bozabilir. Mikrobiyom değişikliği ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonu riskini artırarak maliyetlerin artmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olur (Lank ve ark,2013; Kim ve ark, 2013). Daha da önemlisi, ishal, kemoterapinin ertelenmesi veya yoğunluğunun azaltılması için yaygın bir nedendir. Sonuçta mortalite oranının yüzdesinin artışına yol açar.

Klinisyenler, kanser hastasındaki ishalin bir enteropatojen enfeksiyonu, kemoterapi ile ilişkili epitel hücre kaybı, mukozit, hiperozmotik enteral beslenme , radyasyon hasarı ve allojeneik hematopoietik kök hücre alıcılarındaki, bağırsak greftinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirleme zorluklarla karşılaşmaktadırlar.

Bu süreçteki önemli bir sonuç, potansiyel olarak tedavi edilebilir enfeksiyöz ajanların değerlendirilmesini sağlar. *C.difficile*, sitomegalovirüs enfeksiyonları, norovirüs ve diğer fırsatçı ajanlar, kanser ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda enteropatojenler olarak iyi tanımlanmışlardır (Chao ve ark, 2017)

Erciyes Üniversitesi HKHN merkezinde 2014 yılında yapılan bir çalışmada Allo-HKH nakli yapılan 227 hastanın 94'ünde (%47), oto-HKH yapılma 225 hastanın 107 (%41)sinde ishal bildirilmiştir. Ve bu ishallerde sırası ile %30 ve %20 oranında etken saptanabilmiştir. Özellikle ilk 20 günde paraziter enfeksiyonların oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (Pala ve ark, 2014).

Bu çalışmanın sonucunda paraziter etkenlerin de göz önünde bulundurulması ve gerekli tarama testlerinin yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

2.7.1.Clostridioides Difficile

Clostridioides difficile ilk kez 1935'te tanımlandı. Sağlıklı yenidoğanların dışkı örneklerinde bulundu ve 1978'e kadar hastalıkla bağlantısı olmayan bir etken olarak

sınıflandırıldı. Günümüzde *Clostridioides difficile* enfeksiyonu (CDE), Avrupa ve ABD'de nozokomiyal enfeksiyöz ishalin en yaygın nedenlerinden biridir. Hastanede yatan hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, nüfusun yaşlanması ve sağlık hizmeti müdahaleleri gerektiren ciddi hastalıkların sayısının artması nedeniyle, CDE sorunu büyümektedir. Sağlıklı popülasyonda, yüksek oranda asemptomatik kolonizasyon vardır (bebeklerde %14-70, <2 yaş çocuklarda %6) . Akut GVHH, HLA uyumsuzluk durumu, hazırlama rejimi yoğunluğu veya hazırlama rejiminde total vücut ışınlamasının (TBI) kullanımı dahil olmak üzere çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır.

C. difficile suşları genellikle iki toksin üretir: sitotoksin B. ve enterotoksin A. Bazen ciddi CDE seyri ile bağlantılı olan ikili toksin mevcut olabilir. Enfeksiyonun ana semptomları ishal, kusma, karın ağrısı ve ateştir. Bazen, CDE sırasında daha öldürücü serotiplerin neden olduğu toksik megakolon veya sepsis meydana gelebilir. *C. difficile* ile ilişkili hastalık için geleneksel risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, H2 blokerleri, kemoterapi, uzun süreli immünsüpresyon ve uzun süreli hastanede yatıştır.

C.difficile koliti, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi bir komplikasyondur. Hatta septisemi ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu popülasyon, ishalin diğer nedenlerinin de olması nedeniyle teşhis testlerin yorumlanması dahazordur. Bu gruplardan en önemlisi, insidansı %2 ila %27 arasında değişen, CDE için yüksek risk taşıyan allo-HKHN alıcılarıdır (Małgorzata ve ark, 2018).

CDE riskini azaltmak için ilk yapılması gereken, antibiyotik yönetim programları ile özellikle yüksek riskli antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamaktır. Hedeflenecek antibiyotikler, yerel epidemiyoloji ve mevcut *C. difficile* suşları baz alınarak gözden geçirilmelidir. Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ile CDE arasında epidemiyolojik bir ilişki olmasına rağmen, CDE önlemek için PPI'lerin kesilmesine ilişkin öneride bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır (McDonald ve ark, 2018).

Bulaş riskini azaltmak için CDE nedeniyle takip edilen hastalara temas izolasyonu uygulanmalı, hastaların özel bir tuvalete sahip tek kişilik odada izlemi gerekmektedir. Sağlık personeli, hastanın odasına girerken ve bakımını yaparken eldiven ve önlük kullanmalıdır (Siegel ve ark,2007).

Salgın durumlarında el hijyeni için alkol bazlı el antiseptiği yerine su ve sabun tercih edilmeli, ciltteki spor yükünü azaltmak için hastalar el yıkama ve duş almaya teşvik edilmelidir (McDonald, 2018).

Klinik olarak şüphe duyulan hastalarda da tanı konulana kadar benzer yaklaşımın uygulanması klinik içi bulaş açısından oldukça önemli bir noktadır. Bunun yanı sıra, kliniği olmayan hastalarda asemptomatik taşıyıcılık açısından tarama yapılması ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır.

Ek olarak, CDE oranlarının, genel popülasyona kıyasla HKHN popülasyonunda 9 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. HKHN/HM popülasyonunda artan CDE riski göz önüne alındığında, gelecekteki oluşumları önlemek için stratejilerin belirlenmesi zorunludur (Morrisette ve ark. 2019).

2.7.2. Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüsün (CMV) neden olduğu insan hastalık spektrumu çeşitlidir ve çoğunlukla konakçıya bağlıdır. Bağışıklığı baskılanmış hastalardaki CMV enfeksiyonları, özellikle nakil alıcıları ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olanlar arasında önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Bağışıklığı yeterli konakçıdaki enfeksiyon genellikle asemptomatiktir veya bir mononükleoz sendromu olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bazen birincil CMV enfeksiyonu, önemli morbidite ve mortalite ile organa özgü ciddi komplikasyonlara yol açabilir (www.uptodate.com).

Sitomegalovirüs (CMV) genellikle immün yetmezliği olmayan hastalarda asemptomatik veya minimal semptomatik akut hastalık oluşturur. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış konakçılarda CMV enfeksiyonu, spesifik olmayan bir sendrom (ateş, halsizlik, halsizlik, miyaljiler, artraljiler, lökopeni ve/veya viremi ortamında trombositopeni içerebilir) dahil olmak üzere çok çeşitli klinik tablolarla sonuçlanabilir. - retinit, pnömonit, ensefalit, hepatit veya gastrointestinal sistem ülserasyonu gibi organ hastalıkları. Bu belirtiler önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. (www.uptodate.com)

CMV ile gastrointestinal tutulum, bağışıklığı yeterli konakçılarda yaygın değildir, ancak önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir (www.uptodate.com)

CMV koliti, hemen hemen her zaman, bağışıklığı baskılanmış hastalarda latent

enfeksiyonun reaktivasyonuna sekonderken, bağıışıklığı yeterli konakçıdaki CMV koliti, birincil enfeksiyon ortamında ortaya çıkabilir (www.uptodate.com).

Tablo 2.2. İmmunosupresif hastalarda enfeksiyöz ishal etkenleri (Krones ve ark,2012).

Bakteri	<i>Salmonella</i> türleri <i>Shigella</i> türleri <i>Campylobacter</i> türleri <i>Clostridioides difficile</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Patojenik <i>Escherichia coli</i>
Mikobakteriler	<i>Mycobacterium avium</i> kompleksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Parazitler	<i>Cryptosporidium</i> türleri <i>Cytoisospora belli</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> (amibiazis) <i>Blastocystis hominis</i> <i>Cyclospora</i> türleri <i>Strongyloides stercoralis</i>
Virüsler	Sitomegalovirüs Adenovirüs türleri Rotavirüs türleri Norovirüs <i>Herpes simplex virüs</i> İnsan immun yetmezlik virüsü
Mantarlar	<i>Microsporidium</i> <i>Histoplazmozis</i> <i>Candida</i> türleri
Diğer	Nötropenik enterokolit

2.8. Non-Enfeksiyöz İshal Nedenleri

İshal, immüsupresif hastalarda en sık görülen gastrointestinal komplikasyonlardan biridir. Ayrıca önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bağışıklık sisteminin baskılanması nedeniyle normal konaktakinden farklı birçok özelliğe sahiptir. Bu sebeble, doğru tedavi ve tanı için, immüsupresif bir hastada ishalde dikkate alınması gereken çeşitli durumlara iyi bilmek çok önemlidir. İshalin etiyolojisi bu popülasyonda karışıktır. Kemoterapötik ilaçlar, greft versus host hastalığı, radyoterapi de ishalin en yaygın non-enfeksiyöz nedenleridir. Neden olan durumun dikkatli analizi, daha doğru bir yönetime yol açar; erken müdahale ciddi ve geri dönüşü olmayan komplikasyonları önleyebilir (Yapar, 2022).

Bağırsak mukozası ve bağırsakla ilişkili lenfoid doku (vücuttaki en büyük lenfoid organ), kommensal mikrobiyota ile birlikte, bağışıklık sisteminin gelişiminde ve modülasyonunda karmaşık ve kritik roller oynar. Bu nedenle, sayısız gastrointestinal semptomlar başta ishal olmak üzere immüsupresif hastalarda yaygındır; bu durum inflamatuvar koşullara, fırsatçı enfeksiyonlara, malignite türüne, uygulanan kemoterapi ve radyoterapilere vb. etkenlere bağlıdır. İmmün yetmezliği olan hastalarda, GI sistemin tutulumu, önemli morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur (Itani, 2022).

Bağışıklığı baskılanmış popülasyondaki gerçek ishal sıklığı tam olarak anlaşılamamıştır, ancak solid organ transplantasyonunda (SOT) bildirilen ishal prevalansı %20-50 arasında iken hematopoetik kök hücre transplantasyonu popülasyonunda (HKHN) bu oran %20-44 arasında değişmektedir (Yapar, 2022).

Kanser hastalarının acil servise başvurmalarının en yaygın nedeni gastrointestinal semptomlarıdır. Bu durum doğrudan maligniteleri ile ilgili olabildiği gibi almakta oldukları tedavi ile de ilişkili olabilir. Yoğun bakımda akut gastrointestinal semptomlar sebebi ile takip edilen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kritik kanser hastalarının çoğunluğunun enfeksiyondan muzdarip olduğu (%33'ünün nötropenik enterokolit ve %31'nin enfeksiyöz kolit/peritonit) saptanmıştır. Buna karşılık, çalışmadaki hastaların %9'unda malignitenin neden olduğu yayılım nedeniyle bağırsak perforasyonu veya tıkanması, %7'sinde kemoterapi rejimlerinin mukozal toksisitesine bağlı olarak bağırsak hasarı gözlenmiştir (Lebon 2017).

Etiyolojik spektrum immün sistemi normal kişilerdeki ishallerden önemli ölçüde farklıdır. Tablo 2.3’de immünsupresif hastalardaki Non-enfeksiyöz ishallerin etkenleri özetlenmiştir.

Tablo 2.3. İmmünsupresif Hastalardaki Non-Enfeksiyöz İshal Nedenleri (Krones, 2012).

➤ Human immunodeficiency virus (HIV)-ilişkili İshal	➤ İdiyopatik AIDS enteropatisi
	➤ Neoplazmlar (Lenfoma, Kaposi sarkoma) Anti Retroviral Tedavi (ART)
	➤ Pankreatik yetmezlik
➤ İlaç-ilişkili ishal	➤ Antibiyotikler
	➤ Azatiyopurin
	➤ Kemoteröpatikler
	Siklosporin A, Methotrexate, Mycophenolate mofetil, Sirolimus, Tacrolimus
➤ İlerlemiş kanser hastalarında ishal	➤ Kemoterapiye Bağlı ishal (5-Fluorourasil Irinotekan Capecitabine diğer sitotoksik ajanlar)
	➤ İskemik kolit (non-nötropenik enterokolit)
	➤ Hedefe yönelik tedavi ilişkili ishal
	➤ İmmünoterapi ilişkili ishal
	➤ Radyoterapi ilişkili ishal
➤ Graft versus host hastalığı	➤ Allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası
	➤ Otolog kök hücre transplantasyonu sonrası
	➤ Solid organ transplantasyonu sonrası
	➤ Kan transfüzyonu sonrası
➤ Diğer	➤ Kord kolitis sendromu
	➤ İnflamatuvar bağırsak hastalığı
	➤ Gluten sensitivite enteropatisi
	➤ İdiyopatik enterit ve kolitler
	➤ Post-transplant lenfoproliferatif hastalık

HKHN sonrası ishal, yaygın görülen çoğunlukla ciddi bir problemdir. Bu hastalarda enfeksiyöz nedenlerin yanı sıra, miyeloablatif hazırlama rejimlerinin neden olduğu mukozal hasarın ve ilaçların yan etkilerinin katkısı olabilir (Krones, 2012).

Allojenik HKHN (ALLO-KHN)'den sonra, graft-versus-host hastalığı (GVHH) ishalin en yaygın nedeniyken, SOT sonrası nadir görülen bir komplikasyondur. SOT'dan sonra enfeksiyonlar ve ilaç ilişkili yan etkiler ishalin en sık nedenidir. (Gautam, 2006).

Transplant hastalarında ishalin enfeksiyöz nedenlere mi yoksa immünosupresan rejimlerin spesifik yan etkilerine mi bağlı olduğunu belirlemek zordur. Bu bağlamda transplantasyon sonrası geçen sürenin değerlendirilmesi de tanı amaçlı önemlidir. Transplantasyon sonrası görülebilen post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar sonrası gelişen lenfoid maligniteler de kronik ishal ve kilo kaybına yol açabilir (Angarone ve ark, 2019).

Kemoterapiye bağlı ishallerin insidansının artmasıyla birkaç faktörün ilişkili olduğu görülmektedir;

Hastaya bağlı faktörler

- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Düşük performans durumu (ECOG 2 ya da üzeri)
- Bağırsak ilişkili patolojiler (örn: kolit, laktoz intoleransı)
- Bağırsak tümörü varlığı Tedavi ile ilgili faktörler
- Haftalık kemoterapi protokolü İlaçlar
- İlaçlar
- İnfüzyon kemoterapi
- Önceden kemoterapi ilişkili ishal öyküsü
- Eş zamanlı abdominal-pelvik radyoterapi ve kemoterapi

Kemoterapinin neden olduğu ishal üç farklı patofizyolojik mekanizma yoluyla ortaya çıkar.

1. Cerrahi veya kemoterapötik ilaçlara bağlı epitel hasarı nedeniyle, luminal sekretuvar ajanların neden olduğu artan elektrolit sekresyonu veya azalmış emilim kapasitesi (sekretuvar ishal)
2. İntraluminal ozmotik ajanların artması (Ozmotik ishal)
3. Gastrointestinal motilitenin değışmesi

Tablo 2.4. İshalin şiddetinin sınıflandırılması

Evre 1	Bazal dışkılama sayısının günde 4'ten az artışı veya ostomi çıkışında bazal miktara göre hafif derecede artış
Evre 2	Bazal dışkılama sayısının günde 4-6 artışı veya ostomi çıkışında bazal miktara göre orta derecede artış; Günlük yaşamsal aktivite skorunda (IADL'ler) kısıtlanma
Evre 3	Bazal dışkılama sayısının günde ≥ 7 artışı; hastaneye yatış endikasyonu olması, veya ostomi çıkışında bazal miktara göre ileri derecede artış; Günlük yaşamsal öz bakım aktivite skorunda (IADL'ler) kısıtlanma
Evre 4	Hayatı tehdit edici sonuçlar, acil müdahale gerektirmesi
Evre 5	Ölüm

İshal dışkılama sıklığında artış ve/veya kıvamsız veya sulu bağırsak hareketleri ile karakterizedir.

Hedefe yönelik tedavilerin çoğu ya küçük moleküllü ilaçlar ya da monoklonal antikorlardır. Küçük moleküllü ilaçlar hücrelere kolayca girecek kadar küçüktür, bu nedenle hücre içindeki hedefler için kullanılırlar. Son zamanlarda geliştirilen küçük molekül hedefli tedavilerin hemen hepsi yan etki olarak ishale neden olmaktadır. (Hecht ve ark, 2007; Reynolds 2004).

İskemik Kolit (Nötropenik Olmayan Enterokolit)

Nadiren, metastatik meme kanserli hastalarda dosetaksel içeren kemoterapi rejimlerinde nötropeni olmadan iskemik kolit bildirilmiştir (İbrahim ve ark, 2000).

Hastalar genellikle uygulamadan 4-10 gün sonra karın ağrısı ve hassasiyetin ardından 24 saat içinde gelişen rektal kanama veya kanlı ishal ile başvurur.

Radyoterapiye (RT) Bağlı İshal

Alt gastrointestinal sistemde radyasyon hasarı genellikle anüs, rektum, serviks, rahim, prostat, mesane ve testis kanserlerinin tedavisinden sonra tüm vücut ışınlamasının bir parçası olarak ortaya çıkar. Karın veya pelvisin radyoterapisi bağırsak mukozasına zarar vererek prostaglandin salınımına ve safra tuzu emilim bozukluğuna neden olur. Böylece bağırsak peristaltizmi artar ve ishal oluşur. Akut radyasyona bağlı enterit veya proktit, genellikle tedavinin üçüncü haftasında ortaya çıkar ve bildirilen sıklık %20-70'dir. Semptomlar ishal, kramplar, tenesmus ve nadiren kanamayı içerir. RT'nin tamamlanmasından 2- 6 hafta sonra kaybolur.

Geç radyasyon enteriti veya proktit genellikle tedaviden 8-12 ay sonra ortaya çıkar ve bazı durumlarda yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Radyoterapinin geç etkileri arasında dismotilite, darlık oluşumu, emilim bozukluğu ve ishal bulunur. İnce bağırsakta aşırı bakteri üremesine bağlı olarak hastalarda şişkinlik, aşırı gaz ve borborygmi (mide guruldama) olabilir. Diğer semptomlar arasında ülserasyona bağlı kanama, karın ağrısı ve apse oluşumuna sekonder ateştir (Yapar, 2022).

2.9. İshali Olan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Uygulanması Gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

İshali olan Hematolojik maligniteli İmmünoşüpresif hastalarda izlenen enfeksiyon kontrolü önlemleri ;

- Hastalar tümü Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından önerilen kurallara uyularak izole edilmelidir,
- Tüm nötropenik hastalar tek kişilik odada kalmalıdır,
- Doğru şekilde eldiven kullanılmalı, hastadan hastaya geçişte veya aynı hastada kirli bölgeden temiz bölgeye geçişte eldiven değiştirilmelidir,

- Eller sık yıkanmalı, el yıkama için antimikrobiyal solüsyonlar kullanılmalıdır (klorheksidin glukonat vb),
- *C. difficile*'ye bağlı ishal olgularına temas izolasyonu uygulanmalıdır,
- *C.difficile* hastalarda hastalarda el dezenfekte etmek yerine 5 dk el yıkanmalıdır
- Lüzum halinde sağlık personelinin korunması için; önlük, cerrahi maske ve gözlük kullanılmalıdır,
- Hasta zorunlu olmadıkça odası dışına çıkmamalı, oda dışına çıkacak ise cerrahi maske kullanılmalıdır,
- Özel izolasyon gereken durumlarda izolasyon önlemlerine uyulmalıdır.
- Hasta ile veya odasındaki yüzeylerle temasın fazla olmasının beklendiği durumlarda, hastada idrar veya gayta inkontinansı olması, ileostomi, kolostomi veya açık drenaj varlığında odaya girerken eldivene ek olarak steril olmayan, temiz bir önlük giyilmelidir.
- Odadan çıkmadan önce eldiven ve önlük çıkartılmalı, eller antimikrobiyal içeren sabunla yıkanmalı ya da el dezenfektanları kullanılmalıdır. Eldiven çıkartıldıktan ve eller yıkandıktan sonra odada hiçbir yere dokunulmamalıdır.
- Hasta araç gereçleri mümkünse hastaya özel olmalıdır (Alp, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri (ERÜ) Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakil Hastanesi hematoloji ve kemik iliği transplantasyon ünitelerinde 1 Haziran 2021-30 Kasım 2022 tarihinde hematolojik malignite tanılı hastalarda prospektif gözlemsel çalışma olarak yapıldı.

Hastaların demografik ve diğer verilerine Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri otomatize bilgi sisteminden, hasta dosyalarından, hemşire gözlem kağıtlarından ulaşıldı. Ayrıca hasta kliniği hakkında klinik doktor ve hemşiresinden bilgi alındı.

Bu çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş, cinsiyet, dosya numarası, çalışmaya alındığı tarih, hematolojik malignite türü, hematolojik malignite evresi, hemapoitik kök hücre nakil varlığı, varsa allojenik KHN ya da otolog KHN lerinden hangisinin olduğu, ishal başlangıcında nötropeni varlığı ve süresi kaydedildi. Komorbiditeler (böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik arter hastalığı (KAH) ve diğer alta yatan hastalıklar) kaydedildi. Çalışmaya alınma tarihinden önceki 15 gün içinde kullanılan kematerapi protokolü, kortikosteroid, granülosit kolonisi stimülasyon faktörü (GCSF) radyoterapi, antibakteriyaller, antifungaller, antiviraller belirlendi.

İshal tanımı: Günde 3-4 kezden ve miktarca 200 g.dan fazla sulu dışkılama tanımına göre hasta alındı.

İshali olan hastaların gayta özellikleri, ishal başlangıcında hastanın vital bulguları, ishalle birlikte olan bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomları kaydedildi. İshal sırasında mukozit ve kanlı ishal varlığı kaydedildi.

Laboratuvar takibi için başlangıç, takip ve tedavi bitimindeki akut faz reaktanları, hemogram takibi, kan üre nitrojeni, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin

aminotransferaz gibi temel biyokimyasal parametreler kaydedildi.

İshal sırasında radyolojik görüntüleme yapıldı ise bulguları kaydedildi.

Etyolojik ajana yönelik gayta kültürü, mikroskopi, parazit inceleme, sitomegalovirüspolimeraz zincir reaksiyonu, ya da *C. difficile* için toksin taraması, tanı için kolonoskopi işlemi yapıldı ise sonuçları ve biyopsi sonuçları kaydedildi.

Tedavi için uygulanan antibiyotik ve antiviral tedavi kaydedildi.

Prognozun belirlenmesi açısından iyileşme, yoğun bakım ünitesinde takip, takip sırasında akut böbrek yetmezliği gelişmesi, perforasyon, 14 ve 28 günlük mortalite varlığı belirlendi.

Aynı dönemde hematoloji ve KİT servislerinde takip edilen ve takibi sırasında ishal gelişmeyen hastalar alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Bu hastaların da demografik verileri, alt hastalıkları, malignite türü, son 15 gün içinde uygulanan kemoterapi ve antimikrobiyal tedavileri, çalışmaya dahil edildiği gün bakılan laboratuvar değerleri ve prognoz kaydedildi.

İshali olan hasta grubunda gayta mikroskopisinde lökosit görülen, gayta kültüründe üreme olan, *C. difficile* antijeni pozitif olan ve parazit incelemesinde parazit görülen hastalar, gayta CMV PCR pozitifliği olan hastalar enfeksiyöz ishal olarak değerlendirildi.

Çalışmada iki farklı karşılaştırma yapıldı.

1: Tüm hasta grubunda ishali olan ve olmayan hastalar demografik veriler, tedaviler, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve prognoz açısından karşılaştırıldı.

2: İshali olan hastalar enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak kategorize edilerek demografik veriler, tedaviler, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve prognoz açısından karşılaştırıldı.

3.1.İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda veriler SPSS 25 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı ölçümler için ortalama, standart sapma, ortanca (Q1-Q3), minimum, maksimum, frekans ve yüzde istatistikleri verildi. Normallik değerlendirmesi Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile yapıldıktan sonra Student-t, Mann Whitney U, ANOVA, tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, Kruskal Wallis ve Friedman testleri

kullanılmıştır. İkili kıyaslamalar için LSD, Bonferroni düzeltmeli ($p=0.05/3$) Mann Whitney U ve tekrarlı ölçümler için adjusted Bonferroni değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde ki kare (Pearson, Yates, Fisher's Exact, Likelihood Ratio) testleri kullanılmıştır. Enfeksiyöz üzerinde birtakım değişkenlerin etkisini topluca değerlendirebilmek için binary lojistik regresyona başvuruldu. Tek değişkenli analizlerle anlamlılığı belirlenen değişkenlerin oluşturabileceği risk katsayıları ve onların güven aralıkları belirlendi. İkili kıyaslama düzeltmesi hariç diğer tüm testler için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi.



4.BULGULAR

Çalışmamızda ishali olmayan 50 (%32.3), ishali olan 105 (%67.7) birey olmak üzere toplam 155 hasta dâhil edildi. Hastalarımızın yaş ortalaması 48,6±15,1(yıl) ve çoğunluğu (%61,9) erkeklerden oluşmaktaydı. Çalışmaya dâhil edilen bireylere ait diğer tanımlayıcı detaylar Tablo 4.1.'de gösterildi.

Tablo 4.1. İshali Olan, Olmayan ve Bütün Hasta Grubunun Demografik Veri ve Ko-Morbiditelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Genel (n=155)	İshali olmayan hastalar (n=50)	İshali olan hastalar (n=105)	p
Yaş	48.6 (18 – 79)	47.4 (19 – 76)	49.2 (18 – 79)	0.491
Cinsiyet	Kadın	15 (25.4)	44 (74.6)	0.154
	Erkek	96 (61.9)	61 (63.5)	
Komorbidite varlığı				
DM (36.5)				
KBY (2.4)	41 (26.5)	9 (18)	32 (30.5)	0.147
KAH (14.6)				
Diğer (46.3)				
Veriler ortalama±standart sapma, min-max ve n(%) ile ifade edilmiştir. Student-t ve ki-kare testleri kullanılmıştır.				

İshali olan ve olmayan hastalarda muhtemel risk faktörleri analiz edildiğinde; hematolojik malignite evresinin refrakter kategorisinin hem ishali olmayan (%66) hem de ishali olan (%56.2) hastalarda yoğunlaşmakla birlikte ishali olmayan bireylerde remisyon olmaması ve diğer oranlardaki farklılık anlamlı sonuç oluşturmuştur ($p<0.001$). Hematopoetik kök hücre nakil oranının ishali olan grupta daha yüksek (%78.1) ve allojenik HKHN türünün ishali olmayan grupta yüksek (%61,5) olduğu sonucuna ulaşılmıştır (sırasıyla $p<0.001$ $p=0.018$). Ayrıca nötropeni varlığı (%61) ve

GCSF (%58.1) kullanımının ishali olan gruptaki yüksekliği dikkat çekmektedir (her ikisi için $p<0.001$), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Risk Faktörlerinin Gruplara göre Dağılımı

	Genel (n=155)	İshali olmayan hastalar (n=50)	İshali olan hastalar (n=105)	p
Hematolojik Malignite Evresi				
Yeni tanı	23 (14.8)	16 (32)	6 (5.7)	<0.001
Remisyon	40 (25.8)	1 (2)	48 (38.1)	
Refrakter	92 (59.4)	33 (66)	59 (56.2)	
Hematopoetik Kök Hücre Nakli	96 (61.9)	14 (28)	82 (78.1)	<0.001
Nakil Türü (otolog)	66 (81.9)	6 (34.5)	62 (75.6)	0.018
Nötropeni varlığı	73 (47.1)	9 (18)	64 (61)	<0.001
Nötropenik Ateş	29 (18.7)	2 (4)	27 (25.7)	0.003
Nakilden geçen süre	13.2 ± 23.4	-	13.2 ± 23.4	-
Nötropeni Süresi	5.6 ± 5.4	-	5.6 ± 5.4	-
Antrasiklin	15 (9.7)	9 (18)	6 (5.7)	0.021
Antimetabolit	19 (12.3)	6 (12)	13 (12.4)	1
Kortikosteroid	45 (29)	25 (50)	20 (19)	<0.001
GCSF	66 (42.6)	5 (10)	61 (58.1)	<0.001
Radyoterapi	3 (1.9)	0 (0)	3 (2.9)	*
GVHH	4 (2.6)	0 (0)	4 (3.8)	*

GCSF, Granülosit Kolonisi Stimulasyon Faktörü; GVHH, Graft Versus Host Hastalığı; Veriler ortalama±standart sapma ve n(%) ile ifade edilmiştir. Ki-kare testleri kullanılmıştır. *: Yeterli veri olmadığından hesaplanamayan değer

Antimikrobiyal tedaviler ishal durumuna göre değerlendirildiğinde; piperaslin-tazobaktam (%44.8), aminoglikozid (%36.2), antifungal (%82.9), flukonazol (%67.6), antiviral (%85.7), asiklovir (%84.8) tedavi oranlarının ishali olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek kullanıldığı sonucuna ulaşılmıştır (aminoglikozid için $p=0.003$ diğer tüm oranlar için $p<0.001$). Hastalara verilen tedaviler Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Antimikrobiyal Tedavilerin Gruplara göre Dağılımı

Değişkenler	Genel (n=155)	İshali olmayan hastalar (n=50)	İshali olan hastalar (n=105)	p
Antibiyotik	128 (82.6)	39 (78)	89 (84.8)	0.417
Piperasilin-Tazobaktam	54 (34.8)	7 (14)	47 (44.8)	<0.001
Sefalosporin	4 (2.6)	2 (4)	2 (1.9)	0.595
Karbapenem	42 (27.1)	17 (34)	25 (23.8)	0.254
Levafloksasin	83 (53.5)	28 (56)	55 (52.4)	0.673
Moksifloksasin	7 (4.5)	1 (2)	6 (5.7)	0.43
Aminoglikozid	44 (28.4)	6 (12)	38 (36.2)	0.003
Glikopeptit	41 (26.5)	15 (30)	26 (24.8)	0.62
Antifungal	113 (72.9)	26 (52)	87 (82.9)	<0.001
Flukonazol	88 (56.8)	17 (34)	71 (67.6)	<0.001
Vorikonazol	16 (10.3)	2 (4)	4 (13.3)	0.133
Amfoterisin_B	14 (9)	4 (8)	10 (9.5)	1
Ekinokandin	10 (6.5)	6 (12)	4 (3.8)	0.077
Posakonazol	4 (2.6)	0 (0)	4 (3.8)	0.306
Antiviral	118 (76.1)	28 (56)	90 (85.7)	<0.001
Asiklovir	113 (72.9)	24 (48)	89 (84.8)	<0.001
Gansiklovir	9 (5.8)	4 (8)	5 (4.8)	0.471
Veriler n(%) ile ifade edilmiştir. Ki-kare testleri kullanılmıştır.				

Tablo 4.4. Laboratuvar Değerlerinin Gruplara göre Dağılımı

Değişkenler	Genel (n=155)	İshali olmayan hastalar (n=50)	İshali olan hastalar (n=105)	p
Beyazküre ($10^3/\mu\text{L}$)	1360 (90 - 4290)	3950 (1690 - 7070)	510 (60 - 2280)	<0,001
Nötrofil($10^3/\mu\text{L}$)	680 (0 - 2760)	2225 (680 - 5250)	80 (0 - 1760)	<0,001
Hemoglobin(g/dL)	9,4 ± 1,9	9,7 ± 2,3	9,2 ± 1,7	0,211
Trombosit($10^3/\mu\text{L}$)	47 (22 - 119)	65 (27 - 159)	45 (20 - 96)	0,036
BUN(mg/dL)	16,9 ± 9,3	15,2 ± 7,3	17,7 ± 10,1	0,131
Kreatinin(mg/dL)	0,7 (0,6 - 0,9)	0,8 (0,5 - 0,9)	0,7 (0,6 - 0,9)	0,566
AST(μL)	18 (13 - 28)	21 (16 - 32)	17 (13 - 26)	0,284
ALT(μL)	18 (11 - 32)	17 (11 - 31)	19 (11 - 32)	0,529
Sodyum (mmol/L)	137,9 ± 3,5	138,1 ± 3,3	137,9 ± 3,6	0,74
Potasyum(mmol/L)	3,7 (3,4 - 4,1)	3,9 (3,5 - 4,3)	3,7 (3,4 - 4)	0,071
Klorür(mmol/L)	103 (99 - 105)	102,5 (99 - 105)	103 (98,5 - 105)	0,979
CRP(mg/L)	32,5 (8 - 112,1)	23,8 (2,5 - 58,3)	36,2 (11,8 - 128,4)	0,151
Prokalsitonin(ng/mL)	0,2 (0,1 - 0,7)	0,2 (0,1 - 0,2)	0,2 (0,1 - 1)	0,154
AST, Aspartat Aminotransferaz; ALT, Alanin Aminotransferaz ; CRP,C-Reaktif protein; BUN,Blood Urea Nitrogen; Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Q1 - Q3) ile ifade edilmiştir. Student-t ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Trombosit değerleri*1000 olarak değerlendirilmiştir.				

Laboratuvar değerleri ishal durumuna göre incelendiğinde; özellikle beyaz küre ($p<0.001$), nötrofil ($p<0.001$) ve trombosit ($p=0.036$) birinci gün ölçümlerinin ishali olan grupta daha düşük olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. ALT, klorür ve CRP ishali olan grupta yüksek olmakla birlikte anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Enfeksiyöz ve Non-Enfeksiyöz ishallerin Demografik veri, Hematolojik malignite ve alt hastalıklarının karşılaştırılması

Değişkenler	Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=67)	Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=38)	p
Yaş	47 ± 14.3 (18 – 79)	51.9 ± 13.5 (19-71)	0.144
Erkek Cinsiyet	35 (52.2)	26 (68.4)	0.106
Hematolojik Malignite			0,26
Tipi	5 (7.5)	4 (10.5)	
ALL	12 (17.9)	6 (15.8)	
AML	22 (32.8)	13 (34.2)	
MM	13 (19.4)	5 (13.2)	
HL	7 (10.4)	9 (23.7)	
NHL	8 (11.9)	1 (2.6)	
Diğer			
KomorbiditeVarlığı	24 (35.8)	8 (21.1)	0.174

ALL, Akut Lenfoblastik Lösemi; AML, Akut Miyeloid Lösemi;MM,multiple myelom ; HL, Hodgkin Lenfoma; NHL, Non Hodgkin Lenfoma,KML,Kronik Miyeloid Lösemi;Veriler ortalama±standart sapma, min-max ve n(%) ile ifade edilmiştir. Student-t ve ki-kare testleri kullanılmıştır.

İshal vakaları kendi içinde 67 (%63.8) non-enfeksiyöz ve 38 (%36.2) enfeksiyöz hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Temel tanımlayıcı ölçümler bakımından iki grup arasında homojenliğin sağlandığı görülmüştür (Tablo 4.5).

Enfeksiyöz ishal için muhtemel risk faktörleri karşılaştırıldığında; kortikosteroidin enfeksiyöz ishali olmayan grupta daha yüksek oranda (%39.5) kullanıldığı (p<0.001) görülmüştür. GCSF kullanımının non-enfeksiyöz ishali olan grupta enfeksiyöz ishali olan grubu göre daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (%67 ve % 42, p=0.022). Bunlar dışında risk faktörlerinin oran dağılımının anlamlı bir sonuç teşkil etmediği anlaşılmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Enfeksiyöz ve Non-Enfeksiyöz ishallerin Risk Faktörleri açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=67)	Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=38)	p
Hematolojik malignite evresi			
Yeni Tanı	4 (6)	2 (5.3)	0.817
Remisyon	24 (35.8)	16 (42.1)	
Refrakter	39 (58.2)	20 (52.6)	
Hematopoetik kök hücre nakli	52 (77.6)	30 (78.9)	1.00
Nakiltürü			
Otolog	39 (75)	23 (76.7)	1.00
Allojenik	13 (25)	7 (23.3)	
Nötropenivarlığı	44 (65.7)	20 (52.6)	0.268
Nötropenikateş	17 (25.4)	10 (26.3)	1.00
Nötropeni süresi	6 (4 - 8)	5 (3 - 12)	0.93
Antrasiklin	4 (6)	2 (5.3)	1.00
Antimetabolit	9 (13.4)	4 (10.5)	0.766
Kortikosteroid	5 (7.5)	15 (39.5)	<0.001
GCSF	5 (67.2)	16 (42.1)	0.022
Radyoterapi	1 (1.5)	2 (5.3)	0.296
GVHH	0 (0)	4 (10.5)	*

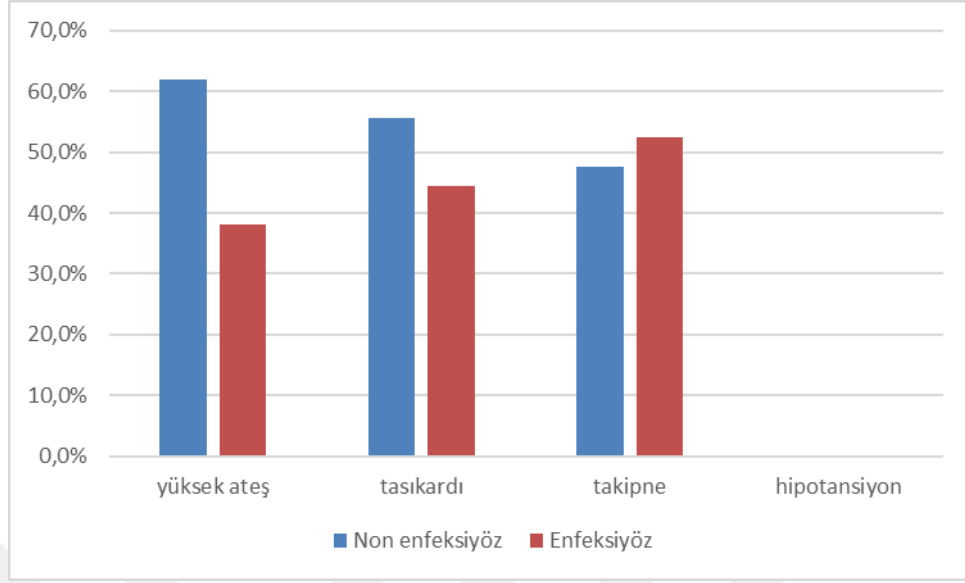
GCSF, Granülosit Kolonisi Stimulasyon Faktörü; GVHH, Graft Versus Host Hastalığı; Veriler n(%) ve ortanca ile ifade edilmiştir. Ki-kare ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır: Yeterli veri olmadığından hesaplanamayan değer.

Tablo 4.7. Enfeksiyöz ve Non-enfeksiyöz ishali olan hastalarda antimikrobiyal tedavilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=67)	Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=38)	p
Antibiyotik	55 (82.1)	34 (89.5)	0.466
Piperasilin tazobaktam	30 (44.8)	17 (44.7)	1.00
Karbapenem	17 (25.4)	8 (21.1)	0.794
Levafloksasin	34 (50.7)	21 (55.3)	0.656
Moksifloksasin	4 (6)	2 (5.3)	1.00
Aminoglikozid	25 (37.3)	13 (34.2)	0.915
Tigesiklin	1 (1.5)	2 (5.3)	0.296
Glikopeptit	17 (25.4)	9 (23.7)	1.00
Antifungal	59 (88.1)	28 (73.7)	0.108
Flukonazol	51 (76.1)	20 (52.6)	0.024
Vorikonazol	6 (9)	8 (21.1)	0.146
Amfoterisin_B	5 (7.5)	5 (13.2)	0.49
Ekinokandin	3 (4.5)	1 (2.6)	1.00
Posakonazol	2 (3)	2 (5.3)	0.619
Antiviral	59 (88.1)	31 (81.6)	0.534
Asiklovir	59 (88.1)	30 (78.9)	0.334
Gansiklovir	2 (3)	3 (7.9)	0.35

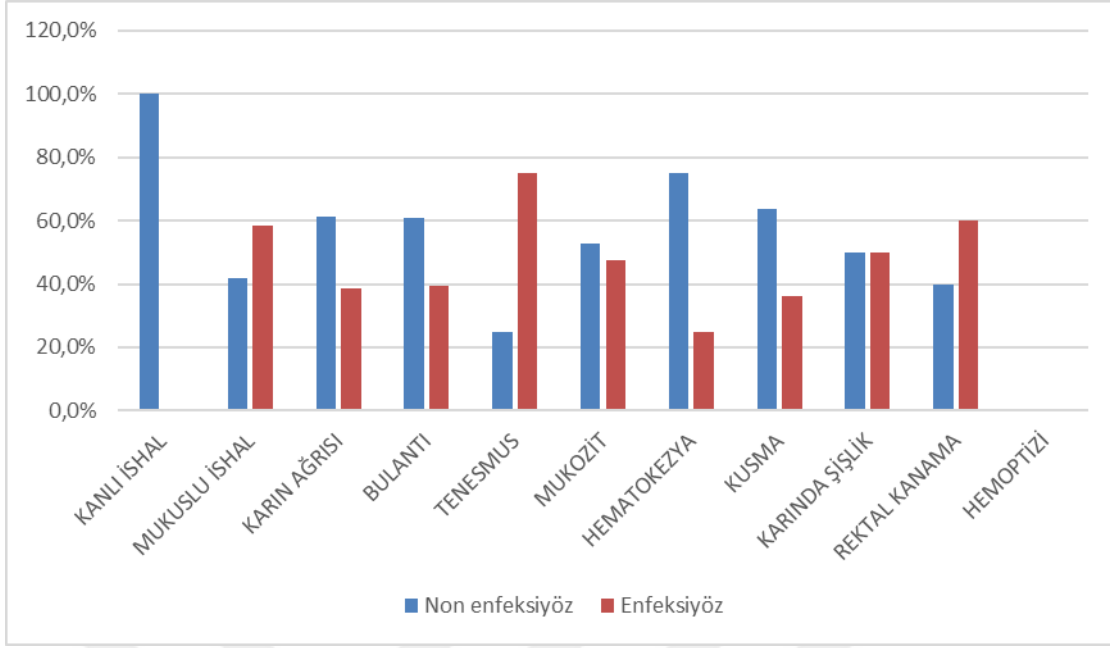
Veriler n(%) ile ifade edilmiştir. Ki-kare testleri kullanılmıştır.

Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ishali olan hastalarda antimikrobiyal tedaviler değerlendirildiğinde; flukonazolun %76.1 oranında enfeksiyöz ishali olmayan gruptaki yükseliği dikkat çekmiştir (p=0.024). Antifungalın yine enfeksiyöz olmayan grupta yüksek oranda olsa da (%88.1), enfeksiyöz olan gruptaki yüksek oran (%77.3) anlamlılığın önüne geçmektedir (p=0.108). Diğer antimikrobiyal tedaviler için oranlar konusunda öne çıkan bir duruma rastlanmamıştır (Tablo 4.7).



Şekil 4.1. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz ishali olan hastaların muayene bulguları

Fizik muayene bulguları incelendiğinde (Şekil 4.1); yüksek ateş (%61.9) ve taşikardinin (%55.6) daha çok non-enfeksiyöz ishali hastalarda kendine yer bulduğu, takipnenin (%52.4) ise daha çok enfeksiyöz ishali hastalarda olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.



Şekil 4.2. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz ishali olan hastalarda semptomların dağılımı

İshal semptomlarının enfeksiyon durumuna göre oransal dağılımlarının yer aldığı Şekil 2 de, kanlı ishalin tamamının (%100), hemotokezyanın %75'nin ve kusma eyleminin (%63.8) en yüksek oranda non enfeksiyöz ishelli hastalarda olduğu, tenesmus (%75), rektal kanamanın (%60) ve mukuslu ishalin (%58.3) ise en yüksek oranda enfeksiyöz ishelli hastalarda olduğu sonucu dikkat çekmektedir.

Laboratuvar bulguları hem ölçüm zamanlarına hem de enfeksiyöz olma durumuna göre değerlendirilmiştir. non-enfeksiyöz ishali olan hastalarda beyaz küre, nötrofil, BUN ve Sodyumölçüm zamanlarına göre farklılık gösterdiği ($p<0.001$) bu farkın da tedavi sonu değerlerinin yüksekliğinden (BUN için düşüklüğünden) kaynaklandığı görülmüştür. Ek olarak AST değerlerinin ölçüm zamanlarına göre farklılık gösterdiği ($p=0.013$) bu farkın da ikinci ölçüm zamanı ile tedavi sonu değerlerin farklılığından oluştuğu bulunmuştur. Benzer şekilde hemoglobin ($p=0.026$) ve trombosit ($p=0.002$) değerleri için non-enfeksiyöz ishali olan hastalarda ölçüm zamanı değerleri farklılık gösterirken hemoglobin için bu durum enfeksiyöz ishali olan hastalar için de söz konusu olmuştur ($p<0.001$). Enfeksiyöz ishali olmayan hastalarda hemoglobin değerlerinin ilk ölçümündeki yükselik bu farkı oluştururken, enfeksiyöz ishali olan hastalarda zaman değerlerindeki düşüş her bir zaman dilimi için anlamlı sonuç oluşturmuştur. Her bir zaman diliminde laboratuvar bulguları enfeksiyöze göre kıyaslandığında; ikinci

ölçümde hemogloblin değerlerinin ($p=0.031$), AST ($p=0.015$) ve ALT'nin ($p<0.001$) birinci ve ikinci (AST için $p=0.002$ ve ALT için $p=0.008$) ölçüm değerlerinin enfeksiyözlü grupta anlamlı yükseldiği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Laboratuvar Bulgularının Zamana ve Enfeksiyöz Durumuna göre Dağılımı

Değişkenler	Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=67)		Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=38)		p
Beyazküre1.Gün($10^3/\mu\text{L}$)	320 (50 - 2510)	10 - 15730	790 (90 - 2120)	10 - 19710	0.37
Beyazküre 3. Gün	150 (50 - 1060)	10 - 6060	135 (20 - 2230)	10 - 18050	0.807
Beyazküretedavisonu	3240 (540 - 6060)	10 - 16710	2780 (330 - 4050)	10 - 13340	0.286
p*	<0.001 (b,c)		0.088		
Nötrofil 1. Gün($10^3/\mu\text{L}$)	30 (0 - 2010)	0 - 8170	460 (0 - 1660)	0 - 15280	0.247
Nötrofil 3. Gün	10 (0 - 970)	0 - 6900	10 (0 - 1040)	0 - 13410	0.883
Nötrofil tedavisonu	1905 (70 - 3960)	0 - 14110	1380 (20 - 2790)	0 - 11250	0.257
p*	<0.001 (b,c)		0.201		
Hemoglobin 1. Gün(g/dL)	8.7 (7.8 - 10.3)	6.1 - 12.4	9,8 (8,1 - 10,9)	6,4 - 13,6	0.056
Hemoglobin 3. Gün	8.2 (7.6 - 9.9)	5.1 - 12.6	9,2 (7,7 - 10,2)	6,9 - 13,8	0.031
Hemoglobin tedavisonu	8.6 (7.8 - 9.5)	6.1 - 11.5	8,6 (7,7 - 9,7)	6,9 - 12,8	0.451
p*	0.026 (a)		<0.001 (a,b,c)		
Trombosit 1. Gün($10^3/\mu\text{L}$)	40 (20 - 78)	5 - 339	58,5 (27 - 127)	8 - 548	0.066
Trombosit 3. Gün	30 (14 - 50)	4 - 261	31 (16 - 82)	6 - 622	0.226
Trombositedavisonu	37 (26 - 59)	4 - 261	41 (20 - 52)	6 - 766	0.514
p*	0.002 (a,c)		0.072		
BUN 1. Gün(mg/dL)	15 (10 - 22)	3 - 54	16 (11 - 20)	3 - 40	0.952
BUN 3. Gün	15 (10 - 22)	2 - 47	13,5 (9 - 18)	3 - 40	0.366
BUNtedavisonu	12 (6 - 20)	2 - 65	12 (8 - 17)	5 - 57	0.348
p*	<0.001 (b,c)		<0.001 (a,b)		
Kreatinin 1. Gün(mg/dL)	0.7 (0.6 - 0.9)	0.34 - 2.22	0,7 (0,6 - 0,9)	0,38 - 1,51	0.617
Kreatinin3. Gün	0.7 (0.5 - 0.9)	0.1 - 2.76	0,7 (0,6 - 0,9)	0,28 - 1,52	0.746
Kreatinintedavisonu	0.7 (0.5 - 1)	0.31 - 2.07	0,7 (0,6 - 0,9)	0,36 - 1,8	0.863
p*	0.696		0.13		
AST 1. Gün (μL)	16 (13 - 23)	6 - 70	21.5 (16 - 42)	8 - 267	0.015

AST 3. Gün	15 (10 - 20)	7 - 89	19.5 (16 - 31)	7 - 178	0.002
ASTtedavisonu	19 (13 - 31)	5 - 54	26 (15 - 44)	5 - 253	0.122
p*	0.013 (c)		0.515		
ALT 1. Gün (µL)	15 (10 - 24)	4 - 104	23 (19 - 43)	8 - 398	<0.001
ALT 3. Gün	14 (9 - 21)	1 - 175	20 (15 - 31)	6 - 418	0.008
ALTtedavisonu	16 (10 - 29)	3 - 240	19 (10 - 36)	6 - 487	0.398
p*	0.136		0.052		
Sodyum 1. Gün (mmol/L)	139 (136 - 141)	129 - 146	137 (134 - 140)	130 - 144	0.078
Sodyum 3. Gün	138 (135 - 140)	128 - 146	137.5 (135 - 140)	131 - 145	0.9
Sodyumtedavisonu	140 (136 - 143)	128 - 149	140 (137 - 142)	131 - 149	0.881
p*	<0.001 (b.c)		0.006 (b)		
Potasyum 1. Gün(mmol/L)	3.7 (3.4 - 4.1)	2,32 - 5,2	3,7 (3,3 - 4)	2,41 - 4,66	0.734
Potasyum 3. Gün	3.5 (3.1 - 3.9)	2,24 - 4,97	3,7 (3,3 - 4)	2,23 - 4,76	0.494
Potasyumtedavisonu	3.6 (3.1 - 4.1)	2,54 - 101	4 (3,4 - 4,1)	2,72 - 4,69	0.068
p*	0.177		0,252		
Klor 1. Gün(mmol/L)	103 (99 - 105)	93 - 136	103 (98 - 105)	94 - 122	0.775
Klor 3. Gün	103 (100 - 106)	95 - 135	101 (99 - 106)	94 - 110	0.156
Klortedavisonu	103 (99 - 107)	91 - 140	102 (99 - 105)	94 - 117	0.711
p*	0.187		0,701		
CRP_1. Gün(mg/L)	71.3 (16.6 - 162.3)	1 - 229.87	19.9 (7.5 - 44.1)	1 - 271.69	0.102
CRP_3. Gün	27.9 (11.4 - 143)	1 - 323.5	16.9 (11.4 - 32.3)	3.4 - 100	0.164
CRPtedavisonu	25.2 (11.7 - 76.5)	1.26 - 227.06	22.3 (13.5 - 39.9)	3.4 - 142.99	0.775
p*	0.223		0,368		
Prokalsitonin 1. Gün(ng/mL)	0.3 (0.2 - 1.3)	0.02 - 5.76	0.2 (0.1 - 0.4)	0.02 - 23.8	0.209
Prokalsitonin 3. Gün	0.1 (0.1 - 1.7)	0.01 - 23	0.2 (0.1 - 0.2)	0.06 - 0.35	0.829
Prokalsitonintedavis onu	0.2 (0.1 - 0.8)	0.01 - 17	0.2 (0.2 - 0.4)	0.05 - 11.6	0.106
p*	0.186		0.156		
Veriler ortanca (Q1 - Q3) ile ifade edilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ve Friedman testleri kullanılmıştır. p* zamanagöre farklılığı p gruplara göre farklılığı ifade etmektedir. a: 1. zaman ile 2. zaman arasındaki anlamlılığı b: 1. zaman ile tedavi sonu arasındaki anlamlılığı, c: 2. zaman ile tedavi sonuarasındaki anlamlılığı ifade etmektedir. Trombosit değerleri*1000 olarak değerlendirilmiştir.					

Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz ishallerde tanıya yönelik yapılan incelemeler Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Tanıya Yönelik Yapılan İncelemelerin Değerlendirilmesi

Değişkenler	
Gayta mikroskopisi	
Lökosit	26/67
Eritrosit	3/67
Maya	1/67
Parazit	
<i>Mycoplasma hominis</i>	1/78
<i>Entamoeba histolytica</i>	1/78
<i>Giardia intestinalis</i>	2/78
Gayta kültürü	0/88
<i>C. difficile</i>	11/87
CMV_PCR_Gayta	13/22
Adenovirüs Antijeni	1/22
Batın_USG	
Nötropenik kolit	1/7
Batın_BT	
Nötropenik kolit	14/31
Enterit	3/31
Kolonoskopi	
GVHH	3/3

CMV PCR, Sitomegalovirüs-Polymerase Chain Reaction; USG, ultrasonografi; BT, Bilgisayarlı Tomografi; GVHH, Graft Versus Host Hastalığı Veriler n(%) ile ifade edilmiştir. Ki-kare testleri kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan 105 hastanın, 67’sinden gayta mikroskopisi bakılmış; 26 vakada gayta mikroskopisinde lökosit ve üç vakada eritrosit görülmüştür. 78 hastada gaytada parazit bakılmış;1 hastada *Mycoplasma hominis*,1 hastada *Entamoeba histolytica* ve 2 hastada *Giardia intestinalis* görülmüştür.88 hastadan gayta kültür gönderilmiş; ancak iç bir örnekte üreme olmamıştır.

87 hastadan *C. Difficile* bakılmış; 11 hastada *C. difficile* toksin pozitif gelmiştir. 22 hastadan CMV-CPR-gayta bakılmış 13 hastada pozitiflik ve pozitiflik saptanmıştır. Hastalardan yedisine Batın –USG bakılmış;1 hastaya nötropenik kolit tanısı konmuştur. 31 hastaya Batın –BT çekilmiş; 14 hastanın sonucu normal gelirken, 14’ünde

nötropenik kolit ve 3'ünde de enterit bulgusu izlenmiştir. Üç hastaya kolonoskopi kapılmış ve üçündende biyopsi alınmış ve GVHH gelmiştir. Bir hastada enterit adenovirüs antijeni ve bir hastada da maya görülmüştür.

Tablo 4.10. Enfeksiyöz ve Non-enfeksiyöz ishali olan hastalara verilen ampirik tedaviler

Değişkenler	Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=67)	Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=38)	p
Antibiyotik Tedavisi	52 (77.6)	34 (89.5)	0.21
Metronidazol	51 (77.3)	35 (92.1)	0.098
Vankomisin	10 (15.2)	10 (26.3)	0.257
Siprofloksasin	6 (9.1)	3 (7.9)	1
Oral vankomisin	1 (1.52)	4 (10.5)	0.015

Veriler n(%) ile ifade edilmiştir. Ki-kare testleri kullanılmıştır.

Enfeksiyöz ve Non-enfeksiyöz ishali olan hastalara verilen ampirik tedaviler tablo 4.10'da gösterilmiştir. Buna göre enfeksiyöz ishali olan hastaların % 89,5'ine non-enfeksiyöz ishali olan hastaların % 77,6'sına ampirik antibiyotik tedavisi verilmiştir. En çok başlanan ampirik antibiyotik tedavisi metronidazoldür, enfeksiyöz ishali olan hastalarda % 92,1, non- enfeksiyöz ishali olan hastalarda %77,3 oranında başlanmıştır. Daha sonra vankomisin tedavisi gelmektedir, enfeksiyöz ishali olan hastalarında % 26,3'üne, non-enfeksiyöz ishali olanların % 15,2 'sine verilmiştir. Oral vankomisin tedavisi enfeksiyöz ishali olanların %10,5'ine, non-enfeksiyöz ishali olanların ise % 1,5'ine verilmiştir ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,015).

Tablo 4.11. Enfeksiyöz ve Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalarda prognozun karşılaştırılması

Değişkenler	Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=67)	Enfeksiyöz ishali olan hastalar (n=38)	p
İshal süresi	5 (3 - 8)	9 (4 - 10)	0.012
İyileşme	64 (95.5)	35 (92.1)	0.665
Akut Böbrek Yetmezliği	26 (38.8)	16 (42.1)	0.901
Cerrahi	1 (1.5)	0 (0)	-
Ondört Günlük Mortalite	2 (3)	2 (5.3)	0.619
Yirmisekiz Günlük Mortalite	2 (3)	3 (7.9)	0.35

Veriler ortanca (Q1 - Q3), min-max ve n(%) ile ifade edilmiştir. Mann Whitney U ve ki kare testleri kullanılmıştır

Enfeksiyöz ve Non-Enfeksiyöz ishali olan hastalarda Prognozun karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Buna göre ishal süresi enfeksiyöz ishali olan hastalarda dokuz gün iken, non-enfeksiyöz ishali olan hastalarda beş gün olarak belirlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$). Enfeksiyöz ishali hastalarda % 92,1, non-enfeksiyözde % 95,5 iyileşme görülmüştür. Enfeksiyöz ishali olanların % 42,1’inde, non-enfeksiyöz ishal olanların % 38,8 inde akut böbrek yetmezliği gelişmiştir, ancak takipte bu hastaların hiç birinde hemo-diyaliz ihtiyacı olmamıştır. Hastaları hiç birinde perforasyon görülmemiştir. Non-enfeksiyöz ishali hastaların sadece birinde cerrahi endikasyon ihtiyacı olmuştur. Her iki grupta da 14. günde ikişer hasta kaybedilmiştir. 28. günde ise enfeksiyöz ishali olan hastalarda üç, non- enfeksiyöz ishali olan hastalarda iki hasta kaybedilmiştir. Mortalite arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4.12. Enfeksiyöz ishaller için lojistik regresyon modelindeki değişkenlere ait sonuçlar

Değişkenler	Wald	p	OR	95% C.I.for OR	
				Alt	Üst
Kortikosteroid	5,736	0,017	4,753	1,327	17,020
GCSF	4,140	0,042	0,352	0,129	0,962
Flukonazol	1,883	0,170	0,475	0,164	1,376
AST	1,218	0,270	1,026	0,980	1,073
ALT	0,390	0,532	1,011	0,978	1,045
İshal Süresi	5,162	0,023	1,156	1,020	1,311

AST, Aspartat Aminotransferaz; ALT, Alanin Aminotransferaz; GCSF, Granülosit Kolonisi Stimulasyon Faktörü

Enfeksiyöz ishal için risk faktörleri, uygulanan tedaviler, laboratuvar bulgular ve prognoz birlikte enfeksiyöz ishal üzerindeki etkisini araştırmak için çok değişkenli lojistik model (LR) kurgulanmıştır. Model sonucuna göre kortikosteroid tedavisinin enfeksiyöz ishal riskini $OR=4.75$ (CI:1.32-17.02) kat arttırdığı belirlenmiştir. GCSF tedavisi ise enfeksiyöz ishale karşı $OR=1/0.352=2.84$ (CI:0.12-0.96) kat koruyucu (risk azaltıcı) etki gösterdiği, ishal süresinin artması enfeksiyöz için 1.15 (CI:1.02-1.31) kat risk oluşturabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.12).

5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda yeni sitotoksik tedavi rejimleri ve gelişen destek tedavi olanakları hastaların prognozunu iyileştirmiştir. Bu gelişimin kaçınılmaz etkisi olarak, tedavinin neden olduğu daha derin immünsupresyon, mukozit sıklığındaki artış ve invaziv teşhis ve terapötik prosedürlerin daha etkin kullanımı nedeniyle ciddi enfeksiyon riskinde belirgin artış izlenmeye başlamıştır. Bu çalışmada hastanede yatan ve enfeksiyöz, non-enfeksiyöz ishali ve ishali olmayan hematolojik maligniteli ve kök hücre nakli yapılan hastalar incelenmiştir (Hansen ve ark, 2020).

Bu çalışmada ishali olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında demografik verileri ve hematolojik malignite türleri açısından gruplar arasında bir farklılık izlenmemiştir. Hastaların çoğunluğunda hematolojik malignite evresi refrakter hastalık olarak bulunmuştur. Ancak ishali olan hastalarda remisyonda hastalık evresi oranı daha yüksek bulunmuştur. Hematolojik malignitelerde refrakter hastalık bir çok enfeksiyon için risk faktörü olarak bilinmektedir. Kaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mortalite ile sonuçlanan 65 fungal epizod incelendiğinde 15(%23) hastaya komorbid durumun eşlik ettiği, mortalite ile sonuçlanan ancak komorbid durum eşlik etmeyen 49 (%77) hastanın hematolojik malignitesinin remisyonda olmadığı saptanmıştır (Kaya, 2021).

Hemato-onkolojik maligniteli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları için risk faktörlerinin incelendiği prospektif çalışmada refrakter ve relaps hastalık varlığı gerek kan dolaşımı enfeksiyonu gerekse mortalite açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (Trecarichi ve ark, 2019).

Remisyonadaki hastalarda daha önce aldıkları yoğun kemoterapi protokolleri, remisyonadaki hastaların enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatmış olması ve bu dönemde tedavide kullanılan antibiyotiklerin yarattığı florada değişikliğin ishale neden olmuş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda HKHN oranı ishali olan hasta grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur (%78, %28; $p<0.001$). Gerek genel hasta grubunda gerekse de ishali olan hasta grubunda otolog HKHN türünün daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Pala ve arkadaşları hastanemiz hematoloji ve HKHN kliniğinde 2014 yılında yaptığı retrospektif çalışmada nakil hastalarında ishal oranları ve nedenlerini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda da otolog ve allojenik nakillerde ishal oranları sırası ile %47 ve %45 olarak bildirilmiştir. Hastalara nakil öncesi uygulanan yoğun kemoterapik ilaç rejimleri, bununla eşlik eden nötropeni ve profilaksi olarak başlanan antimikrobiyal ilaçlar hastanın bağırsak mukozasına ve mikrobiyotasına ciddi hasarlar vermesi sonucu hastalarda ishal komplikasyonu görülmesine neden olacağı düşünülmüştür. (Pala ve ark, 2014).

Gordillo CA, ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, gastrointestinal yan etkilerin, otolog hematopoietik kök hücre naklinde yüksek doz melfalanın (HDM) toksik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. HDM'yi tek başına veya diğer koşullandırma ajanlarıyla kombinasyon halinde alan ardışık 100 hastayı retrospektif olarak inceleyen çalışmada melfalan dozajları 200 (%40), 140 (%59) veya 100 mg/m² olarak uygulanmıştır (%1). Hastaların yüzde doksan yedisinde günde 1-18 barsak hareketi aralığında ishal yaşanmış, %88'inde mide bulantısı ve %60'ında kusma görüldüğü tespit edilmiştir (Gordillo ve ark, 2021).

Otolog nakil sürecinde hastadan kök hücre toplanarak bir süre Dimetilsülfoksit (DMSO) besiyerinde saklanmakta; allojenikte ise çoğunlukla anında nakil yapılmaktadır. Otolog nakillerde bu hücrelerin saklandığı besiyerine bağlı ishaller de görülebilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler, otolog hematopoietik kök hücre naklinde yüksek doz melfalanın (HDM) dozunun hastalarda yüksek oranda ishal, bulantı ve kusma yaptığı kanıtlanmıştır. Ayrıca merkezimizde otolog nakil sayısı allojenik nakil sayısından daha fazladır. Nitekim enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ishaller karşılaştırıldığında nakil türü açısından farklılık izlenmemiştir (Santos ve ark, 2003).

Bu çalışmada ishali olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ishali olan hastalarda GCSF kullanım oranı yüksek bulunmuştur (%58, %10 $p <0.001$). Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ishalleri olan hastalar karşılaştırıldığında ise non-enfeksiyöz ishalleri olan hastalarda GCSF kullanım oranı fazla bulunmuş ve GCSF kullanımının enfeksiyöz ishaller için

koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Rahul ve M. ve ark. 1553 hastayı kapsayan 14 randomize çalışmanın meta-analizinde G-CSF'lerin sadece ampirik antibiyotik verilmesine kıyasla genel mortaliteyi ve enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi anlamlı azaltmadığını tespit etmişlerdir. Ancak G-CSF alan bireylerin 10 günden uzun süre hastane yatışları, nötropeni süreleri ve antibiyotik kullanım süreleri belirgin ölçüde daha düşük tespit edilmiştir (Mhaskar ve ark, 2022). Nötropenik enterokolit insidansı ve risk faktörlerinin incelendiği prospektif kohort çalışmada 215 hastada 317 nötropenik epizod incelenmiştir. Bu çalışmada nötropenik kolit gelişen hastalar tüm hasta grubu ile ve ishal gelişen hasta grubu ile kıyaslanmıştır. Buna göre GCSF kullanım oranı nötropenik enterokilt gelişen grupta (%18,2) ishal gelişen hasta gruba (%27,1) ve tüm hasta grubuna (%27,1) göre daha düşük bulunmuştur (Aksoy DY et al, 2006).

Refrakter ve nüks hastalara uygulanan ağır kemoterapi protokollerinde nötropeni süresinin uzun olmasının GCSF dozu ve kullanım süresine de etki edeceği düşünülmüştür. GCSF kullanımının nötropeni süresine olan pozitif etkisi nedeniyle de efeksiyöz ishaller için koruyucu etkisi düşünülmüştür.

Çalışmamızda ishali olan hasta grubunda antibiyotik kullanım oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (%78, %84.8). Antibiyotik alt grupları içerisinde de ishali olan hastalarda piperasilin-tazobaktam ve aminoglikozid kullanım oranları istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek bulunmuştur. Antibiyotik ilişkili ishaller normal popülasyonda %5 -35 arasında sıklıkta görülmektedir (Farland, 2008). Bu ishaller sıklıkla antibiyotik kullanıldığı dönemde gözlenir ancak tedavi sonrası sekiz haftaya kadar ishale neden olabilmektedir. İmmun kompetan hastalarda antibiyotik ilişkili ishaller kendi kendini sınırlandırabilmektedir ancak immunosupresiflerde ishale bağlı komplikasyon riski artmaktadır (Ramirez, 2020.) Piperasilin-tazobaktam gibi beta laktam grubu antibiyotiklerin geniş spektrumlu olması, antianaerobik etkisi ile floradaki bazı bakterilerin üremesini inhibe ederken *Clostridioides spp.* türü bakterilerin üremesini de indüklemektedir. (Yin ve ark,2015; .) Aksoy ve arkadaşlarının nötropenik enterokolitli hastalar için rik faktörlerini incelediği bir çalışmada nötropenik entrokolit gelişmeyen hasta gerubuna göre aminoglikozid, sefalosporin, penisilin ve karbapenem kullanım oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (Aksoy DY et al, 2006). Allojenik HKHN yapılan çocuklarda enfeksiyöz gastroenteritlerin incelendiği bir çalışmada bütün çocukların

gastroenterit atağı öncesinde antipsödomonal bir beta laktam-beta laktamaz inhibitörü kullandığı bildirilmiştir (Schuster JE et al, 2020).

Silverman ve arkadaşlarının araştırma sonuçlarına göre antibiyotikler, bağırsak mikrobiyomunda değişikliklere veya disbiyozu neden olur. Bu antibiyotik kaynaklı değişiklikler, nekrotizan enterokolit ve antibiyotikle ilişkili ishalin patogenezeine katkıda bulunur (Silverman ve ark, 2017).

Febril nötropeni ataklarının erken dönem enfeksiyonlarından büyük oranda bakteriler sorumludur. Mortalite çoğu zaman bu bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Yüksek riskli hastalar *Pseudomonas aeruginosa* ve hastanın olduğu kurumda yaygın olan diğer gram-negatif organizmaları kapsayacak şekilde yatırırlarak intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Kılavuzlarda önerilen ve etkinlik yönüyle kendini ispatlamış ajanlar arasında sefepim, piperasilin-tazobaktam, seftazidim veya antipsödomonal karbapenemler (imipenem veya meropenem) bulunur. Bu ajanlarla monoterapi, kombinasyon rejimleri kadar etkilidir ve toksisite yönüyle daha güvenilirdir (Freifeld ve ark, 2011). Limvoropitak W. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kullanılan ampirik antibiyotikler %49.6 piperasilin-tazobaktam, %23.3 seftazidim ve %19.6 karbapenemler olarak tespit edilmiştir (Limvorapitak 2015).

Bizim çalışmamızda ishali olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ishali olan hastalarda yüksek oranda antibiyotik kullanımının normal bağırsak florasını ve mikrobiyotasını etkilemesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada enfeksiyöz ishali olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında kortikosteroid kullanımının istatistikel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur (%7.5, %39.5 $p<0.001$). Çok değişkenli analizde de kortikosteroid kullanımının enfeksiyöz ishal riskini 5,73 kat artırdığı tespit edilmiştir. Ahmad Of ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada potansiyel olarak ishali alevlendirecek faktörler arasında kortikosteroidler bulunmaktadır (Ahmad, ve ark. 2020). Quintero O ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sistemik steroidlerin uzun süreli kullanımının enfeksiyon için majör bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Hastalarının %59'unda kullanılan steroidler kohortlarında en sık kullanılan immünosüpresanlar ve bunu %47.8 ile takrolimus izlemiştir. Kortikosteroid kullanan hastalarda enfeksiyöz ishallerde yüksek çıkmasının nedeni kortikosteroidin kullanımının immünsupresif etkisi nedeniyle enfeksiyöz ajanların daha fazla çoğalmasına neden olmasındandır.

Nötropeni süresi gerek ishal gelişimi gerekse diğer enfeksiyöz komplikasyonların oluşması açısından önem taşımaktadır. Yıldırımkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada febril nötropeni atakların %67.8'inde nötropeni süresi >7 gün, ortalama nötropeni süresi ise $13,05 \pm 10,96$ gün olarak bildirilmiştir. Nötropeni süresi ≤ 7 gün olan hastaların mortalite oranı %1.1 iken, nötropeni süresi >7 gün olan hastalarda mortalite oranı %10.6 olarak bulunmuştur (Yıldırımkaya 2023). Bizim çalışmamızda da ishali olan hastalarda beyaz küre ve nötrofil oranının düşük olduğu bulunmuş ve nötropeni uzadıkça hastalarda görülen ishali gün sayısının fazla olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada enfeksiyöz ishali olan hastalarda non-enfeksiyöz ishali olan hastalara göre oral vankomisin kullanım oranı yüksek bulunmuştur (%10,5,%1,5 $p=0,015$). Oral vankomisin *C.difficile* koliti tedavi protokolünde bulunan bir antibiyotiktir. Parmar S, Surawicz CM ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda CDI için tedavi algoritması enfeksiyonun ciddiyetine bağlıdır. Metronidazol, CDI tedavisinde hala “altın standart” olmaya devam etmektedir. İntolerans nedeniyle veya tekrarlayan enfeksiyon durumunda (metronidazol ile tedavi edilen hastalarda sık sık metalik tat, mukozit ve mide bulantısı), bazı yazarlar vankomisin kullanılmasını önermektedir. İleus veya toksik kolit ve/veya belirgin abdominal distansiyonu olan komplike CDI'li hastalar için, oral (günde dört kez 500 mg) ve/veya rektuma (500 mg, günde dört kez 500 mL hacimde 500 mg) verilen vankomisin artı intravenöz metronidazol (500 mg günde üç kez) tercih edilen tedavidir. Şiddetli CDI'si olan tüm hastalara intravenöz sıvı resüsitasyonu ve elektrolit replasmanı dahil olmak üzere destekleyici bakım sağlanmalıdır sonucuna ulaşmışlardır (Parmar ve ark, 2014; Surawicz ve ark, 2013)

Bizim çalışmamızda enfeksiyöz ishallerde en sık etken olarak *C. difficile* izole edilmiştir. Antimikrobiyal tedavi çağında, *Clostridioides difficile* hafif ishal, psödomembranöz kolit, toksik megakolon ve %25-40'a varan ölüm oranıyla ölüme kadar değişen hastalıklara neden olabilir (Bamba ve ark, 2019; Bartlett ve ark, 2006; Wu ve ark, 2020). Cannon CM, ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, hematolojik malignitesi olan hastalarda *C. difficile* kolonizasyon oranı %9,3 gibi yüksek ve kolonize hastaların %13,3'ünde hastanede yatış sırasında semptomatik hastalık geliştiği belirtilmiştir (Cannon ve ark, 2017). Suetens C ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada *C difficile*, 2016-2017 Avrupa nokta prevalans çalışmasında

sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlardan sorumlu altıncı en yaygın mikroorganizma olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Suetens, ve ark, 2018) 2019 tarihli bir derlemede, Revolinski SL ve arkadaşarının yapmış olduğu çalışmada hematoloji-onkoloji hastalarında CDI insidansının %6 ila %33 arasında değişmekte olduğu ve %40'a varan bir nüks oranı bildirilmiştir. Bağışıklığı baskılanmış bu bireyler arasında önemli bir CDI yükü ile ilgili önerilen faktörler arasında sık antimikrobiyal kullanım, baskılanmış bağışıklık fonksiyonu, sağlık hizmetleri ortamlarına artan maruz kalma ve yüksek *C. difficile* kolonizasyonu prevalansı yer almaktadır sonucuna ulaşılmıştır (Revolinski ve ark, 2019). Larrainzar-Coghen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada CDI ile komplike olan hematolojik maligniteli yetişkinlerin hastane içi kaba ölüm oranı çalışmalarında %19.5, bu oran malignitesi olmayan erişkinlerinkine (%16) benzer, ancak çalışmadaki kanser hastalarından (%25) daha düşüktü sonucuna ulaşmışlardır (Larrainzar 2018)

C. difficile' nin etken olduğu enfeksiyöz ishallerde özellikle hematolojik maligniteli hastalarda komplikasyon riskinin fazla olması nedeniyle risk faktörlerinin bilinmesi önemlidir. Bu mikroorganizma temas yoluyla yayılabilmektedir. Bu nedenle hematoloji ve kemik iliği nakil ünitelerinde *C. difficile* salgınlarını önlemek için de bu risk faktörünü taşıyan hastalarda ishal semptomu görüldüğü anda temas izolasyonu önlemlerinin alınması ve birimde çalışan personelin bilgilendirilmesi önemlidir.

Bu çalışmada enfeksiyöz ishali olan hastalarda ishal süresinin daha uzun olduğunu tespit ettik (5 gün ve 9 gün). Enfeksiyöz ishali olan hastalarda en sık etkenlerden biri olan *C.difficile*, komplikasyonlarla giden ve tedavisi zor olan mikroorganizmalardan bir tanesidir. HKHN hastalarında *C.difficile* enfeksiyonu sıklığı ve risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada *C.difficile* enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon süresi ve hastanede yatış süresi daha uzun bulunmuştur (22 ve 24,5 gün) (Ford CD at al, 2020). Bizim çalışmamızda diğer enfeksiyöz ishal etkenleri olarak CMV ve paraziter etkenler de tespit edilmiştir. Bu etkenlerde de ishal süresi uzamakta ve komplikasyonlarla seyredebilmektedir. Tedavi süreleri ve hastanede kalma süreleri uzun olmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- HKHN öyküsü, nötropeni varlığı, nötropenik ateş varlığı ve GCSF kullanımı oranları ishali olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu faktörlerin tamamı hastalarda immünitinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda ishal gibi yan etkilerin gelişebileceği akılda bulundurulmalı ve gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.
- Antimikrobiyal tedavilerden piperasilin-tazobaktam, aminoglikozid, flukonazol ve asiklovir kullanımı ishali olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Antimikrobiyal tedavilerin kolon mikrobiyotasını etkileyerek ishal yan etkisine neden olabileceği akılda tutulmalı ve kısa süreli tedaviler tercih edilmelidir.
- Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyöz ishal süresi daha uzundur. Semptomatik tedavilere ve ampirik tedavilere rağmen ishal şikayeti devam eden hematolojik maligniteli hastalarda fırsatçı enfeksiyöz etkenler açısından ileri tetkik yapılmalıdır.
- Kortikosteroid kullanımı enfeksiyöz ishal gelişiminde bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Kemoterapi protokolünde yüksek doz kortikosteroid bulunan ve ishal şikâyeti olan hastalarda enfeksiyöz ishal etkenlerine yönelik ileri tetkik ve ampirik tedavi de buna göre şekillendirilmelidir.
- GCSF kullanımı enfeksiyöz ishal gelişmesi açısından koruyucu etkiye sahiptir. Ağır immunosupresif tedavi ve buna bağlı uzun dönem nötropeni beklenen hastalarda GCSF kullanımı dikkate alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- Ahmad OF, Akbar A. Overview of microscopic colitis. Br J Hosp Med (Lond). 2020; Oct 2;81(10):1-7.
- Akdeniz H. Diagnosis and Treatment of Acute Diarrheas, Turkiye Klinikleri J Surg Med, Sci, 2006;2(15):64-72.
- Aksoy DY, Tanrioer MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Ergüven S, Oto A, Kerimoglu U, Hayran M, Abbasoglu O. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. Ann Oncol, 2007;18(1):183-189.
- ALP E. Enfeksiyon Kontrol Programı, EÜ. Yayınları Kayseri, 2012.
- Angarone M, Snyderman DR; AST ID Community of Practice. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant, 2019;33(9):e13550-13559.
- Bamba S, Nishida A, Imaeda H, Inatomi O, Sasaki M, Sugimoto M. Dirençli Clostridium difficile enfeksiyonu olan Japon hastalarda fekal mikrobiyota transplantasyonu ile başarılı tedavi: ileriye dönük bir vaka serisi. J Microbiol Immunol Infect, 2019; 52: 663-666.
- Bartlett JG: Anlatı incelemesi: Clostridium difficile ile ilişkili enterik hastalığın yeni salgını. Ann Intern Med, 2006; 145: 758-764.
- Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation, Curr Opin Support Palliat Care, 2017; 11(4):341-346.

- Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: The paradigmatic tissuespecific stem cell. *Am J Pathol*, 2006;169: 338-346.
- Cannon CM, Musuuza JS, Barker AK, Duster M, Juckett MB, Pop-Vicas AE. Toksik C. difficile ile kolonize olan hematoloji-onkoloji hastalarında *Clostridium difficile* enfeksiyonu riski. *Enfeksiyon Kontrol Hastane Salgını*, 2017; 38: 718-720.
- Chao AW, Bhatti M, DuPont HL, Nataro JP, Carlin LG, Okhuysen PC. Clinical features and molecular epidemiology of diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes identified by fecal gastrointestinal multiplex nucleic acid amplification in patients with cancer and diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017;89(3):235-240
- Doğan FM. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda akut ve kronik graft versus host hastalığı gelişiminde gıta kalprotektin düzeyinin rolü ve antibiyotik kullanımı ile ilişkisi. Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2020.
- Elisabeth Krones, Christoph Högenauer, *Gastroenterol Clin North Am*, 2012; 41(3):677-701.
- Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, 2003; 98:1531–1539.
- Escrhuella-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter*, 2019;32:55-58.
- Ford CD, Lopansri BK, Coombs J, Webb BJ, Asch J, Hoda D. Are *Clostridioides difficile* infections being overdiagnosed in hematopoietic stem cell transplant recipients? *Transpl Infect Dis*. 2020;22(4):e13279-13285.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*, 2022;52(4):e56–93.

Gautam A. Gastrointestinal complications following transplantation. Surg Clin North Am, 2006;86(5):1195-206.

Giuliano G, Cattaneo C, Ballanti S, Criscuolo M, Candoni A, Marchesi F, Laurino M, Dargenio M, Fanci R, Cefalo M, Delia M, Spolzino A, Maracci L, Nadali G, Busca A, Del Principe MI, Daffini R, Simonetti E, Dragonetti G, Zannier ME, Pagano L, Tumbarello M; Haematologic Malignancies Associated Bloodstream Infections Surveillance (HEMABIS) registry–Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine in Emopatie Maligne (SEIFEM) group, Italy. Bloodstream infections caused by Escherichia coli in onco-haematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey. PLoS One, 2019; 29;14(10):e0224465.

Gordillo CA, Parmar S, Blanco M, Delille EM, Assal A, Mapara M, Reshef R. Gastrointestinal toxicity of high-dose melphalan in autologous hematopoietic stem cell transplantation: identification of risk factors and a benchmark for experimental therapies. Ann Hematol. 2021;100(7):1863-1870.

Gül Ç, Arıkan H, Tosunoğlu M. Genel Hematoloji. İstanbul, Kriter Yayıncılık, 2010; 4: 42-48.

Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2020;12(1):e2020009.

Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyan S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Cancer, 2007;110(5):980-988.

Helander HF, Fändriks L. Sindirim Sisteminin Yüzey Alanı-Tekrar Ziyaret Edildi. Tara. J. Gastroenterol, 2014; 49:681–689.

https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?search=hematolojik%20malignite%20insidans%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5. Erişim tarihi: 22.12.2022

https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-treatment-of-cytomegalovirus-infection-in-immunocompetent-adults?search=sitomegalovir%C3%BCs%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Erişim tarihi:03.01.2023)

https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-treatment-of-cytomegalovirus-infection-in-immunocompetent-adults?search=sitomegalovir%C3%BCs%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Erişim tarihi:03.01.2023)

https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=hematolojik%20malignite%20insidans%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9 Erişim Tarihi: 22.12.2022

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-diagnostic-tests-for-cytomegalovirus-infection?search=sitomegalovir%C3%BCs%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (Erişim tarihi:03.01.2023)

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-outcome-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-andadolescents?search=hematolojik%20malignite,%20mortalite&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim tarihi: 22.12.2022

İbrahim NK, Sahin AA, Dubrow RA, Lynch PM, Boehnke-Michaud L, Valero V, et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 2000;355(9200):281- 283.

Itani M, Kaur N, Roychowdhury A, Mellnick VM, Lubner MG, Dasyam AK, et al. Gastrointestinal manifestations of immunodeficiency: imaging spectrum. *Radiographics*, 2022;42(3):759-777.

Jacene HA. FDG PET for Assessment of Autologous Stem Cell Transplantation. *Semin Nucl Med*, 2021;51(4):380-391.

Kaya B. Tıp Fakóltesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde Yatan ve İnvazif Fungal Enfeksiyon Saptanan Hastalarda Antifungal Profilaksi ve Antifungal Tedavinin

Sağkalım Üzerine Etkisi, TC Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dicle Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi Diyarbakır, 2021.

Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Re*. 2013;8(4):370-378.

Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012;41(3):677-701.

Larrainzar-Coghen T, Rodriguez-Pardo D, Barba P, Aguilar-Company J, Rodriguez V, Roig G. Erişkin onkohematolojik hastalarda *Clostridium difficile* enfeksiyonunun prognozu: geniş bir prospektif gözlemsel çalışmadan elde edilen deneyim. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018; 37: 2075-2082.

Lebon D, Biard L, Buyse S, Schnell D, Lengliné E, Roussel C. Gastrointestinal emergencies in critically ill cancer patients. *J Crit Care*, 2017;40:69-75.

Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Febrile Neutropenia in Thai Hematologic Malignancy Patients Receiving Chemotherapy: A 6-year Retrospective Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022;16(14):5945–5950.

Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giralt SA, LeMaistre CF. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015;21(11):1863-1869.

Małgorzata Salamonowicz, T Ociepa, J Frączkiewicz, A Szmydki-Baran, M Matysiak J. Styczyński *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018;37(9):1805-1812.

McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and society for healthcare epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*, 2018;66(7):e1-e48.

- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*, 2008; 3: 563–578.
- Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane database Syst Rev*, 2022;2014(10): 41-47.
- Mireia Uribe-Herranz , Nela Klein-González , Luis Gerardo Rodríguez-Lobato , Manel Juan , Carlos Fernández de Larrea' *Int J Mol Sci*, 2023; 20;22(3):1026-1031.
- Morrisette T, Van Matre AG, Miller MA, Mueller SW, Bajrovic V, Abidi MZ, Benamu E, Kaiser JN, Barber GR, Chase S, Tobin J, Fish DN, Gutman JA. Oral Vancomycin Prophylaxis as Secondary Prevention Against *Clostridioides difficile* Infection in the Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Hematologic Malignancy Population. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019;25(10):2091-2097.
- Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, Ghazi M, Goudarzi H, Pouriran R: *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*, 2018; 50:32–37.
- Oktaý Z. Hematolojik maligniteli hastalarda çoklu ilaç kullanımı, antimikrobiyaller ve diğer ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimlerin incelenmesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.
- Pala C, Kaynar L, Buyukoglan R, Kurnaz F, Metan G, Yazar S, Durmaz S, Sakioglu A, Sivgin S, Eser B, Unal A, Cetin M. Diarrhea in peripheral stem cell transplant recipients: a developing country's experience. *J Infect Dev Ctries*, 2014; 8(5):635-641.
- Parmar SR, Bhatt V, Yang J, Zhang Q, Schuster M. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda *Clostridium difficile* enfeksiyonunun tedavisinde metronidazol ve vankomisin retrospektif bir incelemesi. *J Oncol Eczacılık Prat*, 2014; 20:172–182.

- Quintero O, Allard L, Ho D. Invasive mold infection of the gastrointestinal tract: A case series of 22 immunocompromised patients from a single academic center. *Med Mycol*, 2022 ;60(3): 7-19.
- Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020;10:572912.
- Revolinski SL, Munoz-Price LS: İmmün sistemi baskılanmış konaklarda *Clostridium difficile*: epidemiyoloji, risk faktörleri, tedavi ve önleme üzerine bir inceleme. *Clin Infect Dis*, 2019; 68: 2144-2153.
- Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs*, 2004;64(1):109-118.
- Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem Pharmacol*, 2003;65(7):1035-1041.
- Schuster JE, Johnston SH, Piya B, Dulek DE, Wikswo ME, McHenry R, Browne H, Gautam R, Bowen MD, Vinjé J, Payne DC, Azimi P, Selvarangan R, Halasa N, Englund JA. Infectious Causes of Acute Gastroenteritis in US Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: A Longitudinal, Multicenter Study. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020 Sep 17;9(4):421-427.
- Sebnem Calik, Alpay Ari, Oktay Bilgir, Tugba Cetintepe, Reyhan Yis, Ufuk Sonmez, Selma Tosun, *Saudi Med J*, 2018;39(9):878-885.
- Shi Y, Jiang W, Feng J, Cheng Y. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biol Med*. 2020; 17(4):896-909.
- Siegel jD, Rhinehart E, jackson M, Chiarello L; Health Care infection Control practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am j infect Control*, 2007;35(2):65-164.

- Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017;46(1):61-76.
- Suetens C, Latour K, Kärki T. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2018;23: 25-37.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Clostridium difficile enfeksiyonlarının teşhisi, tedavisi ve önlenmesi için kılavuzlar. *Ben J Gastroentol*, 2013; 13:478–498.
- Şenler FÇ. Oncol-Special Topics Ankara 2012, *Türkiye Klinikleri J Med*, 2012;5(4):16-20.
- Walid Khayr , Rami Y Haddad, Salman A Noor, *Dis Mon*, 2012;58(4):239-249.
- Wu KS, Syue LS, Cheng A, Yen TY, Chen HM, Chiu YH. Tayvan'da Clostridioides difficile enfeksiyonunun tedavisi için öneriler ve yönergeler. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020; 53: 191-208.
- Yapar TG. Enfeksiyöz olmayan diyare nedenleri. Tunçbilek S. İmmüsupresif Hastada Enfeksiyöz Diyareler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2022; 3:48-54.
- Yıldırımka U. 2015 -2020 Yılları Arasında KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Servisinde Hematolojik Maligniteli Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkenlerinin, Antimikrobiyal Tedavilerin Ve Tedavi Yanıtlarının Retrospektif İncelenmesi T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2023.
- Yin J, MP, Wang S. Different Dynamic Patterns of β -Lactams, Quinolones, Glycopeptides and Macrolides on Mouse Gut Microbial Diversity. *PLoS One*, 2015; 10: e0126712.

Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gelişen Enfeksiyöz İshaller İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Hasta Takip Formu

HASTA GRUBU

Demografik veriler

Hasta No:

Çalışmaya alınma tarihi:

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet: 1:Kadın 2:Erkek

Hematolojik malignite türü: 1:ALL 2: AML 3: MM 4: HL 5:NHL
6:KML 7: Hairy Cell Lösemi 8: Diğer

Hematolojik Malignite Evresi:1: Yeni Tanı 2: Remisyon 3: Refraktör - Relaps

Hematopetik Kök Hücre Nakli: 0: Yok 1: Var Tarihi:

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Türü: 1: OKİT 2: AKİT

İshal Başlangıcında Nötropeni: 0: Yok 1: Var Varsa süre(gün):

Komorbiditeler: 1:DM 2:KBY 3:KAH 4:Diğer

Nötropenik Ateş:0: Yok 1: Var

Tedaviler (Son 2 Hafta içinde),

Kemoterapi protokolü:

Antrasiklin: 0: Yok 1: Var

Glukokortikoid:0: Yok 1: Var

Sisplatin: 0: Yok 1: Var

GCSF:0: Yok 1: Var

Antimetabolitler:0: Yok 1: Var

Radyoterapi: 0: Yok 1: Var

Antibiyotik:0: Yok 1: Var

Moxsifloksasin:0: Yok 1: Var

Pip-taz:0: Yok 1: Var

Aminoglikozid:0: Yok 1: Var

Sefalosporin:0: Yok 1: Var

Kolistin:0: Yok 1: Var

Karbapenem:0: Yok 1: Var

Tigesiklin:0: Yok 1: Var

Levofloksasin:0: Yok 1: Var

Glikopeptidler: 0: Yok 1: Var

Antifungal:0: Yok 1: Var

Flukonazol: 0: Yok 1: Var

Vorikonazol:0: Yok 1: Var

Asiklovir:0: Yok 1: Var

Gansiklovir:0: Yok 1: Var

Sidofovir:0: Yok 1: Var

Amfoterisin B:0: Yok 1: Var

Antiviral: 0: Yok 1: Var

Foskarnet:0: Yok 1: Var

Diğer:

Semptomların Süresi (gün):

Gaita Özellikleri:

Kanlı İshal:0: Yok 1: Var

Mukuslu İshal:0: Yok 1: Var

Diğer Semptomlar

Karın Ağrısı: 0: Yok 1: Var

Kusma: 0: Yok 1: Var

Bulantı: 0: Yok 1: Var

Karında şişlik: 0: Yok 1: Var

Tenesmus: 0: Yok 1: Var

Hemoptizi: 0: Yok 1: Var

Mukozit:0: Yok 1: Var

Hematokezya: 0: Yok 1: Var

Rektal Kanama: 0: Yok 1: Var

Vital Bulgular: Ateş:

Nabız:

SS:

TA:

Laboratuvar Değerleri:

Parametre	1. gün	3. gün	Tedavi sonu
Beyaz Küre			
Nötrofil			
Hemoglobin			
Trombosit			
BUN			
Kreatinin			
AST			
ALT			
Sodyum			
Potasyum			
Klor			
CRP			
Prokalsitonin			

Gaita mikroskopisi	
Parazit	
Gaita Kùltürü	
C. difficile	
CMV PCR(Gaita)	
CMV PCR kan	
Diğer	

Batın USG: 0: Yok 1: Var Varsa Sonuç:

Batın BT: 0: Yok 1: VarVarsa Sonuç:

Kolonoskopi: 0: Yok 1: VarVarsa Sonuç:

Biyopsi: 0: Yok 1: VarVarsa Sonuç:

GVHD: 0: Yok 1: VarVarsa Sonuç:

Nötropenik Enterokolit: 0: Yok 1: Var

Uygulanan Tedaviler: cipro, flagyl, vanco vs...

Antibiyotik ve süresi:

Antiviralve süresi:

Antifungalve süresi:

Probiyotik ve süresi:

Prognoz

İshal Süresi (gün):

İyileşti: 0: Yok 1: Var

ABY: 0: Yok 1: Var

Perforasyon: 0: Yok 1: Var

Cerrahi: 0: Yok 1: Var

14 günlük mortalite:0: Yok 1: Var

28 günlük mortalite:0: Yok 1: Var

Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gelişen Enfeksiyöz İshaller İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Hasta Takip Formu

KONTROL GRUBU

Demografik veriler

Hasta No:

Çalışmaya alınma tarihi:

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet: 1:Kadın 2:Erkek

Hematolojik malignite türü: 1.ALL 2: AML 3: MM 4: HL 5:NHL

6:KML 7: Hairy Cell Lösemi 8: Diğer

Hematolojik Malignite Evresi:1: Yeni Tanı 2: Remisyon 3: Reftakter - Relaps

Hematopetik Kök Hücre Nakli: 0: Yok 1: Var Tarihi:

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Türü: 1: OKİT 2: AKİT

İshal Başlangıcında Nötropeni: 0: Yok 1: Var Varsa süre(gün):

Komorbiditeler: 1:DM 2:KBY 3:KAH 4:Diğer

Nötropenik Ateş:0: Yok 1: Var

Tedaviler (Son 2 Hafta içinde),

Kemoterapi protokolü:

Antrasiklin: 0: Yok 1: Var

Glukokortikoid:0: Yok 1: Var

Sisplatin: 0: Yok 1: Var

GCSF:0: Yok 1: Var

Antimetabolitler:0: Yok 1: Var

Radyoterapi: 0: Yok 1: Var

Antibiyotik:0: Yok 1: Var

Kolistin:0: Yok 1: Var

Pip-taz:0: Yok 1: Var

psakonazol: 0: yok 1: var

Sefalosporin:0: Yok 1: Var

Tigesiklin:0: Yok 1: Var

Karbapenem:0: Yok 1: Var

Glikopeptidler: 0: Yok 1: Var

Levofloksasin:0: Yok 1: Var

Antifungal:0: Yok 1: Var

Moxsifloksasin:0: Yok 1: Var

Flukonazol: 0: Yok 1: Var

Aminoglikozid:0: Yok 1: Var

Vorikonazol:0: Yok 1: Var

Amfoterisin B:0: Yok 1: Var

Ekinokandin:0: yok 1: var

Antiviral: 0: Yok 1: Var

Asiklovir:0: Yok 1: Var

Foskarnet:0: Yok 1: Var

Gansiklovir:0: Yok 1: Var

Diğer

Sidofovir:0: Yok 1: Var

Laboratuvar Değerleri:

Parametre	1. gün	3. gün	Tedavi sonu
Beyaz Küre		*	*
Nötrofil		*	*
Hemoglobin		*	*
Trombosit		*	*
BUN		*	*
Kreatinin		*	*
AST		*	*
ALT		*	*
Sodyum		*	*
Potasyum		*	*
Klor		*	*
CRP		*	*
Prokalsitonin		*	*

Prognoz

14 günlük mortalite:0: Yok 1: Var

28 günlük mortalite:0: Yok 1: Var

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen enfeksiyöz ishaller için risk faktörlerinin belirlenmesi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLENİRLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce		Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce		Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce		Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce		Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama					
	SIGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ						
DİĞER							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2021/381	Tarih : 26.05.2021					
	Yukarıda bilgileri verilen prospektif başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma ile ilişkili		Katılım
			E	K	E	H	E
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	☐	☒	☐	☒	☒
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK,	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Kayseri Eğitim Hast.	☒	☐	☐	☒	☐
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	☒	☐	☐	☒	☐
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	☐	☒	☐	☒	☒
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Doç. Dr. Adnan BAYRAM	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Doç. Dr. Hakan İMAMOĞLU	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Dr. Öğr. Üyesi Oktay BOZKURT	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	☒	☐	☐	☒	☒
Av. Tuğba TANRIVERDİ	Avukat	E.Ü. Tıp Fak.	☐	☒	☐	☒	☒
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	☐	☒	☐	☒	☒
Sevtap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	☐	☒	☐	☒	☒

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen enfeksiyöz ishallere için risk faktörlerinin belirlenmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	serifeserim@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Türe Yüce		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Kayseri		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz	Yüksek Lisans Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Tez

ORIJİNALLIK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **4**

2

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

3

www.turkiyeklinikleri.com

İnternet Kaynağı

% **1**

4

www.yumpu.com

İnternet Kaynağı

% **1**

5

thd.org.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

turkiyeklinikleri.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

openaccess.ogu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

9

doczz.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı,Soyadı : Şükran ŞAHİNKAYA

EĞİTİM

DERECE	KURUM	MEZUNİYET
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi	
Lisans	Erciyes Üniversitesi	
Lise	Afşin Lisesi	

İŞ DENEYİMLERİ

YIL	KURUM	GÖREV
11	Erciyes Üniversitesi	Hemşire

YABANCI DİL

A 2