TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA GASTROENTERİT ETKENLERİ MULTİPLEKS PCR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, ENFEKSİYÖZ İSHAL VE KOMPLİKASYON GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Gülrana BAL

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU
YARDIMCI DANIŞMAN
Doç. Dr. Güle ÇINAR

ANKARA 2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA GASTROENTERİT ETKENLERİ MULTİPLEKS PCR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, ENFEKSİYÖZ İSHAL VE KOMPLİKASYON GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Gülrana BAL

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU
YARDIMCI DANIŞMAN
Doç. Dr. Güle ÇINAR

ANKARA 2025

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

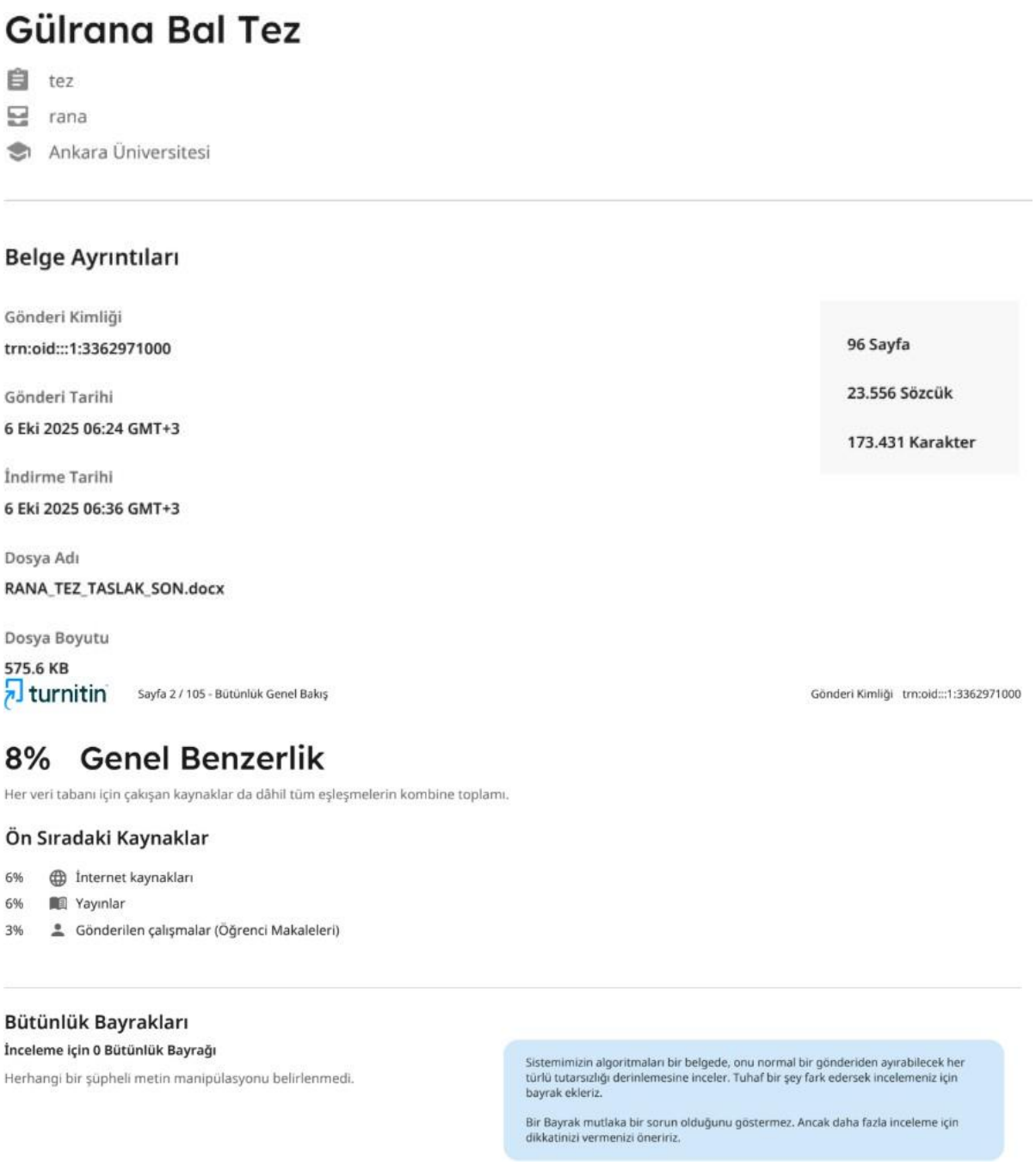
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gastroenterit Etkenleri Multipleks PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Enfeksiyöz İshal ve Komplikasyon Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, ilk olarak 06.02.2025 tarihinde İ01-76-25 numaralı kararla, sonrasında revizyonlar ile tekrar 21.07.2025 tarihinde İ06-551-25 numaralı kararla ve 30.09.2025 tarihinde İ08-787-25 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gülrana BAL
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Gülrana Bal Tez

tez

rana

Ankara Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid:::1:3362971000

Gönderi Tarihi

6 Eki 2025 06:24 GMT+3

İndirme Tarihi

6 Eki 2025 06:36 GMT+3

Dosya Adı

RANA_TEZ_TASLAK_SON.docx

Dosya Boyutu

575.6 KB

96 Sayfa

23.556 Sözcük

173.431 Karakter

turnitin Sayfa 2 / 105 - Bütünlük Genel Bakış Gönderi Kimliği trn:oid:::1:3362971000

8% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çakışan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

6% İnternet kaynakları

6% Yayınlar

3% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

KABUL VE ONAY SAYFASI

TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Tez Adı	Hematolojik Maligniteli Hastalarda Gastroenterit Etkenleri Multipleks PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Enfeksiyöz İshal ve Komplikasyon Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi
Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	Gülrana BAL
Eğitim Kurumu	Ankara Üniversitesi
Tez Savunması Tarihi	09.10.2025
1.Jüri üyesi değerlendirmesi	(...✓...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(...✓...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ
3.Jüri üyesi değerlendirmesi	(...✓...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ
Tez Savunmasının Sınav Sonucu	(...✓...) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ

*Karar oy çokluğuna göre alınır.

1.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI	2.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI	3.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI
Prof.Dr.Mehmet Serhat BİRENGEL	Prof.Dr.Kemal Osman MEMİKOĞLU	Doç.Dr.Güle ÇINAR

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi, deneyim ve yol göstericilikleriyle bana her zaman ilham veren değerli tez danışmanım Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu'na ve yalnızca tez sürecimde değil, tüm asistanlık sürecim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen; hekimliği ve kişiliğiyle bana örnek olan yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Güle Çınar'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, destek ve katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Serhat Birengel'e; değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İsmail Balık, Sayın Prof. Dr. Fügen Yörük, Sayın Prof. Dr. Alpay Azap, Sayın Doç. Dr. İrem Akdemir, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ezgi Gülten ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Elif Mukime Sarıcaoğlu'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bugüne kadar çalışma şansı bulduğum ve beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, laboratuvar çalışmalarımızın her aşamasında özverili emeği ve destekleriyle yanımızda olan Meşure Taşkan'a, bölümümüz hemşirelerine ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında varlıkları ve destekleriyle bana güç veren, bugün olduğum kişi olmamı sağlayan; asistanlık sürecimin yoğun ve yıpratıcı dönemlerinde koşulsuz sevgileri ve sabırlarıyla her daim yanımda olduklarını hissettiren sevgili annem Emine Bal ve kıymetli babam Mehmet Ali Bal'a; anlayışları ve varlıklarıyla bana daima güç veren canım kardeşlerim Ahmet Yavuz, Hatice Sena ve Berra Nur'uma gönülden teşekkür ederim.

Gülrana BAL

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul ve Onay Sayfası iv
Önsöz v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini viii
Şekiller Dizini xi
Tablolar Dizini xii

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 7
4.1. Hematolojik Maligniteler, İmmünsupresyon ve Enfeksiyon Riski 7
4.1.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması 7
4.1.2. Hematolojik Malignitelerde İmmün Sistem Disfonksiyon Mekanizmaları 8
4.1.3. Hematolojik Malignite Tanılı Hastalarda Gelişen Enfeksiyonlar 10
4.1.4. Hematolojik Malignite Tanılı Hastalarda Kemoprofilaksi 12
4.2. İshal Tanımı ve Süre, Patogenez ve Etiyolojisine Göre Sınıflandırılması 15
4.3. İmmünsuprese Hastalarda İshal Prevalansı ve Klinik Önemi 17
4.4. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İshal Nedenleri 18
4.4.1. Enfeksiyöz Nedenler 18
4.4.1.1. Viral Etkenler 19
4.4.1.2. Bakteriyel Etkenler 20
4.4.1.3. Paraziter Etkenler 22
4.4.2. Nötropenik Enterokolit 23
4.4.3. Gastrointestinal GVHD 23
4.4.4. Kemoterapi-Radyoterapi İlişkili İshal ve Mukozit 24
4.4.5. Elektrolit Bozuklukları 25
4.4.6. Diğer Nedenler 26
4.5. İshal İlişkili Komplikasyonlar ve Bilinen Risk Faktörleri 27
4.6. Gastroenterit Etkenleri Tanısında Kullanılan Yöntemler 29
4.6.1. Konvansiyonel Tanı Yöntemleri 29
4.6.1.1. Mikroskopi 29
4.6.1.2. Kültür 30
4.6.1.3. Serolojik Testler 31
4.6.2. Moleküler Tanı Yöntemleri 32
4.6.2.1. PCR Temelli Testler 32
4.6.2.2. Multipleks PCR Panellerinin İçeriği ve Kapsamı 32
4.6.2.3. Multipleks PCR Panellerinin Avantajları ve Kısıtlılıkları 33

5. GEREÇ VE YÖNTEM **35**
5.1. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi 35
5.2. Araştırmanın Etik Yönü 35
5.3. Verilerin Toplanması 35
5.4. İstatistiksel Analiz 37
6. BULGULAR **38**
6.1. Hastaların Özelliklerinin Tanımlanması 38
6.2. Hastaların Gaita Tetkik Sonuçları 46
6.3. Enfeksiyöz Etken Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması 51
6.4. Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması 64
7. TARTIŞMA **69**
8. SONUÇ VE ÖNERİLER **83**
9. KAYNAKLAR **84**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH : Akut Böbrek Hasarı
ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT : Alanin Aminotransferaz
AML : Akut Myeloid Lösemi
AST : Aspartat Aminotransferaz
ATG : Antitimosit Globulin
AUC : Eğrinin Altındaki Alan
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BUN : Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CCI : Charlson Komorbidite İndeksi
CMV : Sitomegalovirüs
CRP : C-Reactive Protein (C- Reaktif Protein)
DM : Diabetes Mellitus
DNA : Deoksiribonükleik Asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EAEC : Enteroagregatif Escherichia coli
EBV : Epstein-Barr Virüs
EHEC : Enterohemorajik Escherichia coli
EIEC : Enteroinvaziv Escherichia coli
ETEC : Enterotoksijenik Escherichia coli
GA : Güven Aralığı
GBS : Guillain-Barré Sendromu
GCSF : Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GİS : Gastrointestinal Sistem
GVHD : Graft-Versus-Host-Disease (Greft Versus Host Hastalığı)
HHV-6 : Human Herpes Virüs 6
HKHN : Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL : Hodgkin Lenfoma
HLA : İnsan Lökosit Antijeni
HSV : Herpes Simpleks Virüs

HT	:	Hipertansiyon
HTLV-1	:	İnsan T hücreli Lenfotropik Virüs Tip 1
HÜS	:	Hemolitik Üremik Sendrom
ICD-10	:	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10
IVIG	:	İntravenöz İmmünglobulin
İBS	:	İrritabl Bağırsak Sendromu
İFE	:	İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KİT	:	Kemik İliği Transplantasyonu
KLL	:	Kronik Lenfoblastik Lösemi
KML	:	Kronik Myeloid Lösemi
LDH	:	Laktat Dehidrojenaz
MDS	:	Myelodisplastik Sendrom
MM	:	Multiple Myelom
mPCR	:	Multipleks PCR
MPN	:	Myeloproliferatif Neoplaziler
NAAT	:	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NHL	:	Non-Hodgkin Lenfoma
NK	:	Natural Killer (Doğal Öldürücü lenfosit)
NLR	:	Neutrophil Lymphosite Ratio (Nötrofil Lenfosit Oranı)
NPV	:	Negatif Prediktif Değer
OR	:	Odds Ratio (Odds Oranı)
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PJP	:	Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi
PPİ	:	Proton Pompa İnhibitörü
PPV	:	Pozitif Prediktif Değer
PTLD	:	Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık
PCR	:	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
Real-time PCR	:	Real-Time Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
RNA	:	Ribonükleik Asit
STEC	:	Shiga toksini üreten Escherichia coli
SVK	:	Santral Venöz Kateter
TBI	:	Total Body İrradiation (Tüm Vücut Işınlaması)
Th1	:	T helper 1 (Yardımcı T Lenfosit 1)

Th2 : T helper 2 (Yardımcı T Lenfosit 2)

TMP-SMX : Trimetoprim-sülfametoksazol

USG : Ultrasonografi

VZV : Varicella Zoster Virüsü

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. HKHN Sonrası Dönemde Görülen Enfeksiyonlar....12
Şekil 6.1. GEP ile Pozitiflik Saptama Oranı....47
Şekil 6.2. GEP'teki Etken Dağılımları....49
Şekil 6.3. Enfeksiyöz İshal Gelişimi- Albümin Değeri ROC Eğrisi....62
Şekil 6.4. Enfeksiyöz İshal Gelişimi- LDH Değeri ROC Eğrisi....62
Şekil 6.5. Enfeksiyöz İshal Gelişimi- CRP Değeri ROC Eğrisi....62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 6.1. Hastaların Demografik ve Hematolojik Malignite Özellikleri 38

Tablo 6.2. Hastaların Ek Hastalıkları 39

Tablo 6.3. Hastaların Klinik Özellikleri ve Profilaksi Durumları 41

Tablo 6.4. Hastaların Antibiyotik Kullanım Özellikleri ve Ek Enfektif Odak Durumları 42

Tablo 6.5. Hastaların İshal Özellikleri ve Eşlik Eden Semptomları 43

Tablo 6.6. Görüntüleme ve Endo-kolonoskopi Bulguları 44

Tablo 6.7. Hastalarda Komplikasyon Gelişme Durumları ve Dağılımları 45

Tablo 6.8. Hastaların Elektrolit ve CMV DNA PCR Bulguları 46

Tablo 6.9. Gaita Mikroskobisi, Gaita Kültürü ve Gastroenterit Panel Bulguları 47

Tablo 6.10. Gastroenterit Panel Pozitifliği Olan Hastalarda Etken Dağılımları 48

Tablo 6.11. Antimikrobiyal Tedavi Özellikleri ve GEP'te Etken Saptanamayan Hastalarda İshal Nedenleri 50

Tablo 6.12. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Demografik ve Hematoloji Malignite Özelliklerinin Karşılaştırılması 51

Tablo 6.13. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Ek Hastalıklarının Karşılaştırılması 52

Tablo 6.14. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 53

Tablo 6.15. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Antibiyotik Kullanım Özelliklerinin Karşılaştırılması 55

Tablo 6.16. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların İshal Özellikleri ve Eşlik Eden Semptomlarının Karşılaştırılması 56

Tablo 6.17. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Görüntüleme ve Endo-kolonoskopi Bulgularının Karşılaştırılması 57

Tablo 6.18. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Gaita Mikroskopisi ve Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması 58

Tablo 6.19. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Ampirik Antibiyotik Kullanımı, Tedavi Süreleri ve Komplikasyon Özelliklerinin Karşılaştırılması 59

Tablo 6.20. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması 60

Tablo 6.21. Enfeksiyöz Etken Saptanmasının Öngörülmesinde Kan Parametrelerinin ROC Analizi ve Tanısal Performansı 61

Tablo 6.22. Enfeksiyöz Etken Gelişimi İle İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi 63

Tablo 6.23. Komplikasyon Durumuna Göre Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması 64

Tablo 6.24. Komplikasyon Gelişimi İle İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi 66

Tablo 6.25. Etken Dağılımına Göre Komplikasyon Gelişiminin Değerlendirilmesi 67

1. ÖZET

Amaç: Hematolojik maligniteler, immün sistemin derin ve çok boyutlu baskılanmasına yol açarak hastaları enfeksiyonlara son derece duyarlı hale getirmektedir. Bu bağlamda gastrointestinal sistem enfeksiyonları, hematolojik maligniteli bireylerde yalnızca sık görülmekle kalmamakta, aynı zamanda ağır klinik seyir, komplikasyonlar ve mortalite ile de ilişkili bulunmaktadır. İmmünkompetan konaklarda sıklıkla kendi kendini sınırlayan ishaller, hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapiye bağlı mukozal bariyer hasarı, nötropeni ve immün disregülasyon gibi faktörler nedeniyle daha şiddetli seyredebilmekte ve yönetimi zor klinik tablolara dönüşebilmektedir.

Bu çalışma, hematolojik malignite tanısı almış erişkin hastalarda gelişen ishal olgularında multipleks PCR yöntemi ile gastroenterit etkenlerini belirlemeyi, etken dağılımlarını ortaya koymayı ve enfeksiyöz ishal ile komplikasyon gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini saptamayı amaçlamaktadır. Böylelikle, bu özel hasta grubunda tanı ve tedavi algoritmalarının güçlendirilmesine katkı sağlanması ve literatüre klinik açıdan özgün veriler sunulması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Hematoloji Bilim Dalı, Hematoloji ve Hematoloji Kemik iliği Transplantasyonu (KİT) servislerinde 01.07.2019–31.12.2024 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, ishal kliniği mevcut olup "Gastroenterit Etkenleri Multipleks PCR Paneli" çalışılan ve ≥18 yaş olan hematolojik malignite tanılı hastalar dahil edilmiştir. Veriler, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows, sürüm 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapılmış ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda yaşları 20–88 arasında değişen toplam 333 hematolojik maligniteli hasta değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması 54,7±15,1 yıl olup, hastaların %56,8'i erkek, %43,2'si kadındır. Malignite dağılımları incelendiğinde, plazma hücreli hastalıklar %39,0 (n=130) ile ilk sırada yer almış, bunu AML %24,3 (n=81) ve NHL %16,8 (n=56) izlemiştir. Hastaların %88,3'ünün (n=294) aktif kemoterapi aldığı ve bu grupta en sık kullanılan ajanların alkilleyiciler (%69) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %67,0'ına (n=223) kök hücre nakli yapılmış olup, bunların %60,9'u otolog, %27,4'ü allojenik akraba

vericili, %11,7'si ise allojenik akraba dışı vericili nakil olmuştur. Gastroenterit panelinde %31,2 (n=104) oranında etken pozitifliği saptanmıştır. Pozitif olguların %82,7'sinde tek etken bulunmuş, etkenlerin %86,6'sı bakteriyel, %8,7'si viral ve %4,7'si paraziter olarak belirlenmiştir. En sık patojenler EPEC (%36,5), *C. difficile* (%19,2) ve EAEC (%16,3) olmuştur. Hastaların %79,6'sına ampirik metronidazol başlanmış, ancak bu tedavi yalnızca %21,1 oranında etkene uygun bulunmuştur. En sık elektrolit bozukluğu hipokalsemi (%63,1) olarak saptanmıştır. Etken saptanamayan olguların %71,6'sında ishal nedeni tanımlanamamış, tanımlanabilenlerde en sık nötropenik enterokolit (%14,0) ve GVHD (%13,5) görülmüştür. Risk faktörleri incelendiğinde, monoklonal antikor (p=0,003), proteazom inhibitörü (p=0,004), vinka alkaloidleri (p=0,010) ve sistemik steroid kullanımı (p<0,001) ile enfeksiyöz etken pozitifliği anlamlı ilişkili bulunmuştur. Albümin <31,45 g/L, CRP >40 mg/L ve prokalsitonin >0,16 ng/mL enfeksiyöz etken saptanması ile ilişkili iken; LDH >275,5 U/L düzeyleri etken saptanmayan grupta daha yüksek bulunmuştur. Komplikasyonlar tüm hastaların %17,7'sinde gelişmiş, en sık komplikasyon akut böbrek yetmezliği (%16,2) olmuştur. Komplikasyon gelişen hastaların daha ileri yaşta olduğu (p=0,002), Charlson Komorbidite İndekslerinin daha yüksek olduğu (p<0,001), ishal sürelerinin daha uzun (p=0,005) ve maksimum ishal sıklıklarının daha fazla olduğu (p<0,001) belirlenmiştir. Ayrıca yalnızca ETEC pozitifliği ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,003).

Sonuç: Bu çalışma, hematolojik maligniteli erişkin hastalarda gastroenteritlerin ağır seyredebileceğini göstermiş; etken dağılımları, komplikasyon gelişimi ve ilişkili risk faktörleri ortaya konmuştur. Bulgularımız, ampirik tedavi yaklaşımlarının daha rasyonel düzenlenmesi, laboratuvar parametrelerinin cut-off değerleriyle tanısal süreçte etkin kullanılması ve komplikasyon riski yüksek hastaların erken dönemde tanımlanmasına katkı sağlayabilecek özgün veriler sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Malignite; İmmünsupresyon; İshal; Gastroenterit; Multipleks PCR; Komplikasyon

2. ABSTRACT

Objective: Hematologic malignancies lead to profound and multifactorial immunosuppression, rendering patients highly susceptible to infections. In this context, gastrointestinal infections are not only frequent but also associated with severe clinical courses, complications, and increased mortality. While diarrheal illnesses in immunocompetent hosts are often self-limiting, in patients with hematologic malignancies they may present with greater severity and therapeutic challenges due to chemotherapy-induced mucosal barrier injury, neutropenia, and immune dysregulation.

This study aims to identify gastroenteritis pathogens using multiplex PCR in adult patients with hematologic malignancies presenting with diarrhea, to describe pathogen distribution, and to determine risk factors associated with infectious diarrhea and complication development. By doing so, the study seeks to contribute to strengthening diagnostic and therapeutic algorithms in this vulnerable population and to provide clinically relevant and novel data to the literature.

Materials and Methods: In our study, adult patients (≥18 years) with hematologic malignancies who were hospitalized in the Hematology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) units of Ankara University Faculty of Medicine between July 1, 2019 and December 31, 2024, presented with diarrhea, and underwent the "Multiplex PCR Gastroenteritis Panel" test were included. Data were retrospectively obtained from the hospital information management system. Statistical analyses were performed using IBM SPSS for Windows, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 333 patients with hematologic malignancies, aged between 20 and 88 years (mean 54.7±15.1), were evaluated. Of these, 56.8% were male and 43.2% were female. Regarding disease distribution, plasma cell disorders were the most frequent (39.0%, n=130), followed by AML (24.3%, n=81) and NHL (16.8%, n=56). Most patients (88.3%, n=294) were receiving active chemotherapy, with alkylating agents being the most common class (69%). Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) had been performed in 67.0% (n=223) of patients, of which 60.9% were autologous, 27.4% allogeneic with a related donor, and 11.7% allogeneic with an unrelated donor. Pathogen positivity in the multiplex

gastrointestinal panel was detected in 31.2% (n=104) of cases. Of these, 82.7% had a single pathogen, 86.6% were bacterial, 8.7% viral, and 4.7% parasitic. The most common pathogens were EPEC (36.5%), *C. difficile* (19.2%), and EAEC (16.3%). Empirical metronidazole was administered to 79.6% of patients; however, it was appropriate for the identified pathogen in only 21.1% of cases. Hypocalcemia (63.1%) was the most common electrolyte disorder. In 71.6% of pathogen-negative patients, the cause of diarrhea could not be identified; among the identified causes, neutropenic enterocolitis (14.0%) and GVHD (13.5%) were most frequent. Risk factor analysis showed that the use of monoclonal antibodies (p=0.003), proteasome inhibitors (p=0.004), vinca alkaloids (p=0.010), and systemic steroids (p<0.001) were significantly associated with pathogen positivity. Albumin <31.45 g/L, CRP >40 mg/L, and procalcitonin >0.16 ng/mL were related to infectious pathogen detection, while LDH >275.5 U/L was more frequent in pathogen-negative patients. Complications developed in 17.7% of patients, with acute kidney injury being the most common (16.2%). Patients with complications were older (p=0.002), had higher Charlson Comorbidity Index scores (p<0.001), and experienced longer diarrhea duration (p=0.005) and higher maximum stool frequency (p<0.001). Only ETEC positivity was significantly associated with complication development (p=0.003).

Conclusion: This study demonstrated that gastroenteritis in adult patients with hematologic malignancies may follow a severe course, and identified pathogen distribution, complication rates, and associated risk factors. Our findings provide original data that may contribute to more rational empirical treatment strategies, support the use of laboratory parameters with defined cut-off values in diagnostic processes, and facilitate the early identification of patients at high risk of complications.

Key Words: Hematologic Malignancy; Immunosuppression; Diarrhea; Gastroenteritis; Multiplex PCR; Complication

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik maligniteler; kemik iliği, periferik kan ve lenfatik dokulardaki hematopoetik hücrelerin farklılaşması ve anormal proliferasyonu ile karakterize neoplastik hastalıklar grubudur (1). Lenfoma, lösemi, multipl miyelom ve miyelodisplastik sendromlar gibi çok çeşitli alt tipleri kapsayan bu maligniteler, küresel halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmakta ve son yıllarda artan insidansları ile dikkat çekmektedir (2). Bu hastalıklarda kullanılan kemoterapi, immünsupresif ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler, bir yandan hastalıkla mücadelede etkin olurken, diğer yandan immün sistemi baskılayarak hastaları enfeksiyonlara karşı son derece savunmasız hale getirmektedir. Özellikle gastrointestinal sistem enfeksiyonları, bu hasta grubunda önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (3).

İshal, bağırsak hareketlerinin artması sonucu dışkı sıklığında, hacminde veya sıvı içeriğinde artışla karakterize bir klinik durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ishal tanımını; günde üç veya daha fazla sulu ya da şekilsiz dışkılama olarak kabul etmektedir. Bunun yanında ishal, dışkı hacminin >200-250 gram/gün olması ve dışkının su içeriğinin %60'tan fazla olması gibi ölçütlerle de değerlendirilir (4). İshalin süresine göre sınıflandırılması, klinik yaklaşım ve etiyolojik ayrım açısından büyük önem taşır. Genel olarak; 14 günden kısa süren olgular "akut ishal", 14 günden uzun fakat 30 günden kısa süren olgular "persistan ishal", 30 günden uzun süren olgular ise "kronik ishal" olarak adlandırılır. Süre temelli bu sınıflandırma, tanısal algoritmaların şekillendirilmesinde ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde kritik rol oynar (5). İshal, etiyolojisine göre enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak iki ana gruba ayrılır. Enfeksiyöz ishal; viral, bakteriyel veya parazitik etkenlere bağlı olarak gelişir ve hematolojik maligniteli hastalarda sık görülen bir klinik tablodur. Bu durum, sitotoksik kemoterapiye bağlı mukozal bariyer hasarı, nötropeni, lenfositopeni, uzun süreli hastane yatışları gibi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir (6).

Gelişmiş ülkelerde bile, bu hasta grubunda enfeksiyöz ishal etkenlerinin %30-50'si idiopatiktir; etkenin tanımlanamaması, çoğu zaman uygun örneklem ve hızlı tanı testlerinin eksikliğiyle ilişkilidir. Konvansiyonel tanı yöntemlerin sensitivitesi düşük olup, özellikle viral ve parazitik etkenler için tanı koydurucu değildir. Bu nedenle etken saptanmasında hızlı ve

çok sayıda patojeni aynı anda tespit edebilen yöntemlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır (7). Son yıllarda klinik mikrobiyoloji pratiğinde yerini alan multipleks PCR panelleri; ishal etkenlerinin hızlı, duyarlı ve özgül şekilde saptanmasında çığır açmıştır. Bu paneller sayesinde bakteriyel, viral ve parazitik etkenler tek bir örnekte aynı anda saptanabilmekte ve tedavi yönetimi hızla şekillenebilmektedir. Ancak bu teknolojinin, immünsuprese hastalarda klinik korelasyonu halen araştırılmaktadır (8).

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen ishallerin etken spektrumu, toplumdaki genel popülasyondan belirgin şekilde farklılık gösterebilir (9). Dolayısıyla bu hasta grubunda enfeksiyöz ishal tanısında hedefe yönelik tanı algoritmaları ve yerel etken dağılım verileri, klinik karar sürecinde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, bu hastalarda ishal tablosunun basit bir gastrointestinal semptom olmaktan öte; sepsis, elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, cerrahi gereklilik hatta mortalite gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu komplikasyonların gelişiminde; etken tipi, immünsupresyon derecesi, nötropeni süresi, eşlik eden komorbid durumlar ve tedaviye yanıt süresi gibi birçok faktör rol oynamaktadır (10). Bu faktörlerin belirlenmesi, yüksek riskli hasta gruplarının erken saptanmasına ve önleyici stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Bu tez çalışması, hematolojik malignite tanılı hastalarda gelişen ishal olgularında multipleks PCR yöntemi ile saptanan gastroenterit etkenlerini değerlendirmeyi, etken dağılımını ortaya koymayı ve enfeksiyöz ishal ve komplikasyon gelişiminde etkili olabilecek risk faktörlerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Böylece, bu hasta grubunda enfeksiyon yönetimine katkı sağlayacak tanısal ve prognostik verilerin sunulması hedeflenmektedir. Aynı zamanda, elde edilecek verilerle multipleks PCR panelinin hematolojik maligniteli hastalarda klinik etkinliğinin değerlendirilmesi ve daha akılcı bir tanı algoritmasının geliştirilmesi de çalışmanın dolaylı kazanımları arasında yer almaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Hematolojik Maligniteler, İmmünsupresyon ve Enfeksiyon Riski

Hematolojik maligniteler, yalnızca malign hücrelerin immün sistem üzerindeki doğrudan baskılayıcı etkileri nedeniyle değil, aynı zamanda bu hastalıklarda uygulanan kemoterapi protokolleri, immünsupresif ajanlar ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) gibi agresif tedavi yaklaşımları sonucu da bağışıklık sisteminde derin ve çok yönlü fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Bu immün disfonksiyon, hastaların fırsatçı ve ciddi enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelmesine neden olmakta; gelişen enfeksiyonlar ise yalnızca morbidite ve mortalite oranlarını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hematolojik malignitenin doğal seyrini olumsuz yönde etkileyebilmekte ve uygulanan tedavilere verilen yanıtın azalmasına da zemin hazırlayabilmektedir (11).

4.1.1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması

Hematolojik maligniteler, köken aldıkları hücresel soy ve biyolojik davranışlarına göre temel olarak lenfoid ve miyeloid neoplaziler olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Lenfoid kökenli maligniteler; B lenfosit, T lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücre serilerinden kaynaklanan lösemi ve lenfoma alt tiplerini içerirken, miyeloid kökenli maligniteler ise granülositik, eritroid, megakaryositik ve monositik serilerin malign dönüşümünü yansıtır. DSÖ, bu sınıflandırmayı daha da detaylandırarak moleküler, sitogenetik ve immünfenotipik özellikleri de dikkate alan bir yaklaşımı benimsemiştir. 2022 yılında güncellenen DSÖ sınıflamasında hematolojik malignitelerin tanısı, sadece morfolojiye dayalı olmaktan çıkarılmış; genetik mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar ve belirli immünhistokimyasal belirteçlerin varlığı da tanısal kriterlere dahil edilmiştir (12). Miyeloid neoplaziler; akut miyeloid lösemiler (AML), miyelodisplastik sendromlar (MDS), kronik miyeloid lösemi (KML) ve miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) olmak üzere alt gruplara ayrılır. Lenfoid neoplaziler ise akut lenfoblastik lösemi (ALL), Hodgkin lenfoma (HL), non-Hodgkin lenfomalar (NHL) ve plazma hücre hastalıklarını (örneğin multipl miyelom) kapsar. Her bir alt tipin biyolojik davranışı, prognozu ve tedavi yanıtı birbirinden farklılık göstermektedir. Bu nedenle, hastalığın alt türünün doğru şekilde sınıflandırılması; tanı, tedavi ve izlem sürecinde büyük klinik öneme sahiptir (13).

4.1.2. Hematolojik Malignitelerde İmmün Sistem Disfonksiyon Mekanizmaları

Hematolojik malignitelerde immün sisteminin birçok bileşeni, malign hastalığın kendisi ve uygulanan tedaviler (kemoterapi, immünsupresif ajanlar, HKHN) nedeniyle belirgin şekilde baskılanır. Bu immün disfonksiyon, enfeksiyonların yalnızca morbidite değil, aynı zamanda nüks dışı mortalitenin de başlıca nedenlerinden biri olmasına yol açar (14). Yoğun tedavi rejimleri ve nakil uygulamaları sağkalımı artırsa da, enfeksiyonlar halen tedavi başarısını olumsuz etkileyen, maliyetleri yükselten ve kür şansını azaltan ciddi komplikasyonlar arasında yer almaktadır (15). Son yıllarda erken tanı ve uygun profilaksi yaklaşımlarının yaygınlaşmasıyla enfeksiyonlara bağlı mortalitede düşüş sağlanmıştır (16). Ancak çok ilaca dirençli mikroorganizmaların artışı ve daha agresif immünsupresyon içeren tedavi protokolleri, bu hasta grubunda enfeksiyon riskini sürdürmektedir (17).

Hematolojik malignitelerde, özellikle sitotoksik ($CD8^+$) ve yardımcı ($CD4^+$) T lenfosit alt gruplarında hem kantitatif azalma hem de fonksiyonel yetersizlikler gözlemlenmektedir. Akut lösemiler ve bazı lenfoma alt tiplerinde $CD4^+$ T hücrelerinde belirgin deplesyon, T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) alt grupları arasındaki immün denge kaybı ile birlikte sitokin üretiminde azalma dikkati çekmektedir. Bu immün disregülasyon, özellikle hücresel bağışıklığın temel rol oynadığı viral, fungal ve mikobakteriyel patojenlere karşı artmış duyarlılıkla sonuçlanmakta ve enfeksiyon gelişme riskini anlamlı şekilde arttırmaktadır (18).

Hematolojik maligniteler, humoral bağışıklık sisteminde de çeşitli mekanizmalarla bozulmalara yol açmaktadır. Özellikle multipl miyelomda, aşırı miktarda üretilen monoklonal ve fonksiyonel olmayan paraproteinler, poliklonal immünoglobulin üretimini baskılayarak hipogamaglobulinemiye neden olur. Ayrıca, neoplastik plazma hücrelerinin kemik iliğinde proliferasyonu, normal hematopoetik süreci sekteye uğratarak fonksiyonel B lenfosit üretimini azaltır. Bununla birlikte, bu malign plazma hücreleri yalnızca antikor üretimi ile ilişkili mekanizmaları değil, aynı zamanda foliküler yardımcı T hücrelerinin sayısını azaltarak T hücre bağımlı humoral yanıtların düzenlenmesini de bozar. Bu durum hem antikor aracılı hem de hücresel bağışıklığın işlevselliğini olumsuz yönde etkileyerek immün yetmezliği derinleştirir (19).

Hematolojik malignitelerde uygulanan tedavi yaklaşımlarına bağlı olarak gelişen sekonder immünsupresyon, farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Bu mekanizmalardan en önemlisi kemoterapötik ajanların kullanımına bağlı gelişen bağışıklık baskılanmasıdır. Sitotoksik kemoterapi, enfeksiyon gelişimini çeşitli yollarla kolaylaştırır;

özellikle gastrointestinal sistem başta olmak üzere mukoza bütünlüğünü bozarak anatomik bariyerlerin hasar görmesine neden olur. Bu durum, patojen mikroorganizmaların mukozal yüzeylerde kolonize olmasını kolaylaştırırken, mukozit gelişimiyle birlikte enfeksiyon riski de belirgin şekilde artar. Literatürde 5-fluorourasil (5-FU), onun oral ön ilacı kapesitabin, ayrıca siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, karboplatin ve taksan grubu kemoterapötiklerin sıklıkla mukozal toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir (20). Öte yandan, malign hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan sitotoksik ve myelosupresif ajanlar, periferik kan hücre dizilerinde belirgin azalmaya yol açarak nötropeni, lenfopeni ve diğer sitopeniler aracılığıyla hastaları enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirmektedir (21).

Bu hasta grubunda immünsupresyonun bir diğer önemli ve sık karşılaşılan nedeni ise HKHN uygulamasıdır. Bu tedavi yöntemi; yüksek riskli hematolojik maligniteler, bazı hematopoetik sistem hastalıkları ve seçilmiş malign olmayan durumlarda küratif veya destekleyici amaçla uygulanmaktadır. HKHN, alıcının öncesinde yoğun kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlaması uygulanması ardından, sağlıklı donör kök hücrelerinin infüzyonuyla gerçekleştirilir. Bu süreç, hematopoetik sistemin tamamının ya da önemli bir kısmının yeniden yapılandırılması anlamına gelir (22). HKHN; otolog ve allojenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Otolog nakilde alıcının kendi kök hücreleri kullanılırken, allojenik nakilde HLA (insan lökosit antijeni) uyumlu bir akraba, HLA uyumlu akraba dışı bir verici ya da HLA uyumsuz bir akraba vericiden elde edilen kök hücreler kullanılmaktadır (23). Nakil sonrası enfeksiyon riskini artıran başlıca faktörler arasında; derin ve uzun süreli granülositopeni, NK hücreleri ile T ve B lenfositlerinin yavaş ve disfonksiyonel rejenerasyonu, ayrıca nakil sürecine eşlik eden mukozitler yer almaktadır. Bu bağışıklık sisteminin yeniden yapılanma süreci, hastayı özellikle erken dönemde invaziv enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirmektedir (24).

HKHN sonrasında bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması zaman alan, basamaklı ve oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu immün rekonstitüsyon süreci, genellikle üç ayrı döneme ayrılarak değerlendirilir: Nakil gününden başlayarak yaklaşık 15–45. günler arasını kapsayan pre-engrafman dönemi, engrafmanın gerçekleşmesinden itibaren 100. güne kadar uzanan erken post-engrafman dönemi ve 100–365. günler arasında kalan geç post-engrafman dönemi. Bu dönemlerin her biri, enfeksiyon riski ve baskın immün yetmezlik paternleri açısından farklı özellikler taşır (25). Nakil sonrası nötrofil sayılarının genellikle 2–3 hafta içinde

normale dönmesi beklenirken, doğal öldürücü (NK) hücrelerin toparlanması yaklaşık 3–6 ay sürer. B lenfositler ve $CD8^+$ T lenfositlerin fonksiyonel düzeye ulaşması 6–12 ayı bulabilirken, $CD4^+$ yardımcı T hücrelerinin tam rejenere olması genellikle 1–2 yılı gerektirir (26). Bu geç ve dengesiz immün reaktivite süreci, hastaların uzun süre enfeksiyonlara karşı savunmasız kalmasına neden olmaktadır.

Allojenik HKHN sonrası görülen en sık ve en ciddi komplikasyonlardan biri, Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHD)'dır. GVHD, alıcının dokularının nakledilen donör T hücreleri tarafından yabancı olarak tanınması sonucunda başlatılan immün yanıt ile ortaya çıkar. Bu immünolojik çatışma, alıcı organlarına yönelik hücresel düzeyde hasara neden olur (24). Klinik sınıflamada, nakil sonrası ilk 100 gün içinde gelişen formu akut GVHD, 100. günden sonra ortaya çıkan formu ise kronik GVHD olarak tanımlanır (27). Kronik GVHD, yalnızca hedef organ tutulumuyla sınırlı kalmayıp aynı zamanda derin bağışıklık bozuklukları ve tedavide kullanılan immünsupresif ajanlara bağlı olarak gelişen sekonder immün yetmezlik ile de karakterizedir. Bu yönüyle, nakil sonrası nüks dışı mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir (28). GVHD tedavisinde sıklıkla kullanılan anti-timosit globulin (ATG) ve alemtuzumab gibi T hücrelerini hedef alan ajanlar, nakil başarısını artırıcı etki gösterse de immün sistemin yeniden yapılanma sürecini geciktirebilir. Bu nedenle GVHD tedavisi alan hastalar özellikle sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) ve benzeri latent viral enfeksiyonlara karşı yüksek risk altındadır (29). Bununla birlikte, kronik GVHD'nin yol açtığı sekonder immün yetersizlik durumu, özellikle kapsüllü bakterilerle —*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* gibi— ilişkili ciddi enfeksiyonların gelişme olasılığını da artırmaktadır (30). Bu durum, GVHD'nin yalnızca immünolojik değil, aynı zamanda enfeksiyöz komplikasyonlar açısından da dikkatle izlenmesi gereken bir süreç olduğunu göstermektedir.

4.1.3. Hematolojik Malignite Tanılı Hastalarda Gelişen Enfeksiyonlar

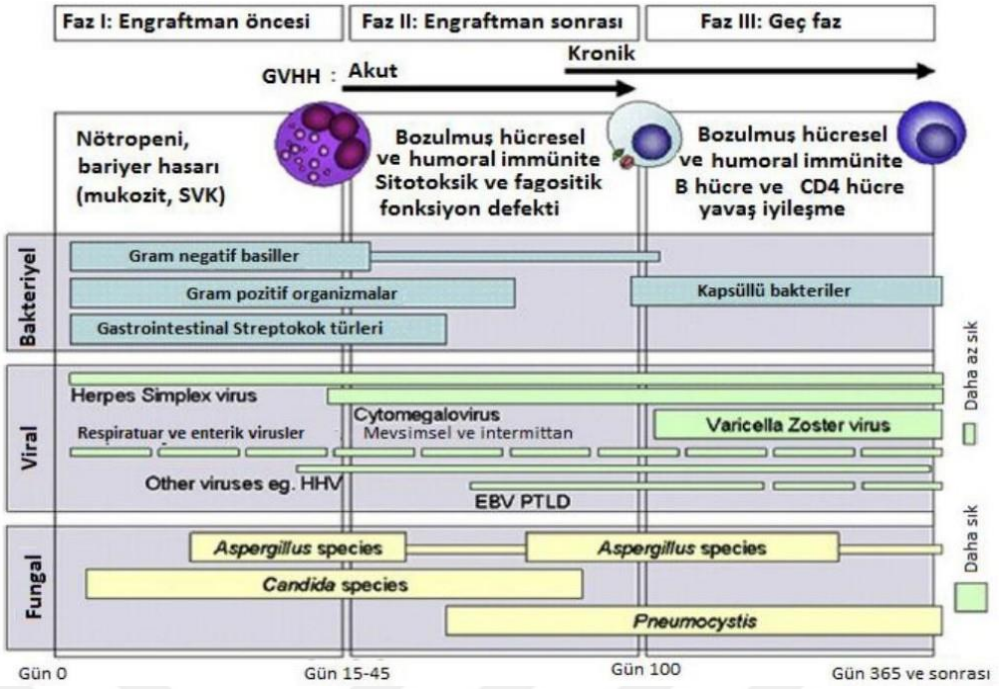
HKHN sürecinde immün sistemin yeniden yapılanması zaman alan bir süreçtir ve bu dönemde gelişen geçici immün yetmezlik, hastaları çeşitli enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirmektedir. Nakil öncesi dönemde karşılaşılan fırsatçı enfeksiyonların tipi; uygulanan antikanser ajanların özelliklerine, hazırlık rejiminin myeloablatif olup olmamasına ve hastada akut GVHD gelişip gelişmediğine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (25). Otolog nakil alıcılarında engrafman sonrasında bağışıklık sistemi daha kontrollü bir şekilde yeniden yapılanarak immün fonksiyonlar kademeli olarak düzelirken, allojenik nakil alıcılarında sıklıkla

ortaya çıkan kronik GVHD nedeniyle uzun süreli immünsupresif tedaviye ihtiyaç duyulmakta ve bu durum enfeksiyonlara karşı duyarlılığın devam etmesine yol açmaktadır (29).

Pre-engrafman dönemindeki allojenik HKHN alıcıları ile nakil uygulanmamış hematolojik maligniteli hastalar, benzer immünsupresif mekanizmalar nedeniyle enfeksiyonlara karşı yüksek duyarlılık gösterir. Yoğun kemoterapiye bağlı gelişen derin nötropeni, mukozal ve gastrointestinal bariyer bütünlüğünün bozulması ve adaptif immünitenin baskılanması enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Mukozit gibi kemoterapiye bağlı komplikasyonlar ve santral venöz kateter kullanımı, fırsatçı patojenlerin girişini kolaylaştıran ek riskler oluşturur. Derin nötropeniye eşlik eden myeloablatif tedaviler, özellikle bakteriyel ve kandidal enfeksiyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (25). Literatürde, engrafman öncesi dönemde hastaların yaklaşık %50'sinde nedeni bilinmeyen ateş, %12,5'inde kan dolaşımı enfeksiyonu ve %10'unda alt solunum yolu enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (31). Bu erken dönemde sık karşılaşılan patojenler arasında gram negatif enterik basiller, viridans grubu streptokoklar, Candida ve Aspergillus türleri gibi fungal etkenler ve Herpes Simpleks Virüsü (HSV) yer almaktadır (25). Bu etkenlerin ciddi enfeksiyonlara neden olabilme potansiyeli, pre-engrafman döneminde yakın takip, enfeksiyon profilaksisi ve hızlı müdahale gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Nakil sonrası ilk 100 günü kapsayan erken post-engrafman döneminde, hücresel ve humoral bağışıklık sistemindeki disfonksiyon büyük ölçüde devam etmektedir. Bu dönemde NK hücreleri ve $CD8^+$ T lenfosit düzeylerinde artış gözlenirken, $CD4^+$ yardımcı T hücrelerinin eksikliği halen belirgindir. Bu immün yetmezlik ortamı, pre-engrafman dönemine ek olarak *Pneumocystis jirovecii*, EBV, CMV, Human Herpes Virüs-6 (HHV-6), BK ve JC poliomavirüsleri ile çeşitli solunum yolu virüslerinin enfeksiyon sıklığında artışa neden olmaktadır (31).

Nakil sonrası 100. günden itibaren başlayan geç post-engrafman döneminde ise bağışıklık sistemindeki disfonksiyonlar daha çok kronik GVHD ve buna bağlı gelişen immünsupresyona ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Bu geç dönemde enfeksiyon spektrumu daha da genişlemekte; kapsüllü bakteriler (ör. *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*), *Nocardia spp., Aspergillus spp., P. jirovecii*, EBV, CMV, Varicella Zoster Virüsü (VZV), *Mycobacterium tuberculosis* ve çeşitli solunum yolu virüslerinin görülme sıklığı anlamlı şekilde artmaktadır(32,33).



Şekil 4.1. HKHN Sonrası Dönemde Görülen Enfeksiyonlar (34)

4.1.4. Hematolojik Malignite Tanılı Hastalarda Kemoprofilaksi

Hematolojik maligniteler, hastaları hem hastalığın kendisine bağlı immün disfonksiyonla hem de kemoterapi, immünsupresif tedavi ve HKHN gibi girişimlere bağlı olarak ciddi enfeksiyon riskleriyle karşı karşıya bırakır. Enfeksiyonlar, bu hasta grubunda yalnızca yaşam kalitesini bozan bir komplikasyon değil, aynı zamanda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (34). Kemoprofilaksi, enfeksiyon gelişme riski yüksek olan hastalarda, belirli enfeksiyöz etkenlere karşı koruyucu amaçla antimikrobiyal ilaçların sistematik ve planlı şekilde kullanılması esasına dayanan, önleyici bir tedavi stratejisidir (35). Derin ve uzun süreli nötropeni, akut lösemiler, allojenik HKHN ve GVHD varlığında enfeksiyon yükünü azaltmak için kemoprofilaksi kritik öneme sahiptir. Bu strateji; bakteriyel, fungal ve viral ajanlara yönelik olduğu gibi, fırsatçı protozoal patojenlere karşı da genişletilebilir (36). Dolayısıyla kemoprofilaksi, hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon yönetiminin vazgeçilmez bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle nötropeni ve hipogamaglobulinemi gibi iki temel klinik durumda sık görülmektedir. Nötropenik hastalarda sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyon etkenleri arasında gram pozitif mikroorganizmalar içinde stafilokoklar, enterokoklar ve viridans grubu streptokoklar öne çıkarken; gram negatif patojenler arasında özellikle Enterobacteriaceae ailesi üyeleri ile birlikte nonfermenter bakteriler (*Pseudomonas*

aeruginosa, Acinetobacter spp. ve *Stenotrophomonas spp*.) sıklıkla izole edilmektedir (34). Florokinolonlar, gram negatif basillere karşı etkinlikleri nedeniyle hematolojik maligniteli hastalarda sık tercih edilen kemoprofilaktik ajanlardır. Levofloksasin gibi ajanlar, özellikle derin ve uzun süreli nötropeni gelişmesi beklenen hastalarda enfeksiyonları önlemekte etkilidir. 95 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, florokinolonların ateş, belgelenmiş enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (37). Bu profilaksi, AML ve ALL hastalarında indüksiyon tedavisi süresince ve allojenik HKHN öncesi dönemde sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak, uzun süreli yaygın kullanımı, florokinolonlara karşı antibiyotik direnç gelişimini tetiklemiş ve bu durum önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (38). Bu nedenle, günümüzde antibiyotik profilaksisinin bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesiyle, lokal direnç verileri dikkate alınarak planlanması önerilmektedir.

Hipogamaglobulinemi; KLL, MM ve GVHD gelişen allojenik HKHN alıcılarında yaygın olarak gözlenir ve bu durum, özellikle kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla aylık 400 mg/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi önerilmekte olup, bu uygulamanın bakteriyel enfeksiyonları azaltmada etkili olduğu randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (39,40). Ancak yüksek maliyet nedeniyle IVIG kullanımı, yalnızca tekrarlayan ciddi enfeksiyon öyküsü olan seçilmiş olgularla sınırlandırılmalıdır. KLL ve MM hastalarında yapılan bir meta-analiz, IVIG'nin sağkalımı artırmadığını, ancak majör enfeksiyon sıklığını azalttığını ortaya koymuştur (41). Bu nedenle, IVIG'nin rutin profilakside yeri sınırlıdır. Ekonomik ve etkili alternatifler olarak levofloksasin, moksifloksasin veya TMP-SMX temelli antibiyotik profilaksileri düşünülebilir (42).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), hematolojik maligniteli hastalarda, özellikle uzun süreli nötropeniye yol açan yoğun kemoterapiler sonrası ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bu nedenle, antifungal profilaksi, yüksek riskli hasta gruplarında standart korunma stratejisi olarak yaygın şekilde uygulanmaktadır (43). Flukonazol, Candida albicans gibi duyarlı türlere karşı etkinliği nedeniyle düşük riskli nötropenik hastalarda ve otolog HKHN uygulanan bireylerde sık tercih edilmektedir (44). Ancak artan flukonazol direnci ve non-albicans türlerin yaygınlığı bu yaklaşımın sınırlamalarını ortaya koymuştur. Yüksek risk grubunda—örneğin AML tedavisi alanlarda, allojenik HKHN yapılanlarda ve kronik GVHD gelişen bireylerde—*Aspergillus spp.* kaynaklı enfeksiyon riski artmaktadır (45). Bu nedenle

vorikonazol, posakonazol gibi geniş spektrumlu triazoller ve ekinokandinler (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin), daha etkili alternatifler olarak kullanılmaktadır (46, 47). Özellikle geç post-engrafman döneminde ve uzun süreli immünsüpresyon gereken hastalarda uzatılmış profilaksi gerekebilir; bu durumda tedavi bireysel risk faktörlerine göre şekillendirilmelidir (48).

Hematolojik maligniteli hastalarda immün sistemin hücresel ve humoral bileşenlerinde oluşan bozulmalar, özellikle latent viral enfeksiyonların reaktivasyonuna zemin hazırlar. Bu durum, özellikle allojenik HKHN yapılan ve yoğun immünsüpresif tedavi alan hastalarda daha belirgin olup, profilaktik antiviral tedavi yaklaşımlarının klinik pratikte önem kazanmasına yol açmaktadır. Herpes virüs ailesi bu hasta grubunda en sık reaktivasyon gösteren viral ajanlardandır. Özellikle HSV ve VZV'ye karşı, asiklovir veya valasiklovir gibi nükleozid analoglarıyla oral ya da intravenöz profilaksi uygulanması, viral komplikasyonları önlemede etkinliği kanıtlanmış bir stratejidir (49).

Allojenik HKHN alıcılarında T hücre immünitesinin derin baskılanması, CMV reaktivasyonunu sıklaştırmakta ve bu durum ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir (50). Bu nedenle, CMV için düzenli PCR temelli tarama ve viremi saptandığında pre-emptif tedavi uygulanması, end-organ hasarını önlemede etkili bir strateji olarak benimsenmiştir. Gansiklovir, valgansiklovir ve direnç durumlarında foskarnet bu amaçla kullanılmaktadır (51). Ayrıca, alemtuzumab veya ATG gibi T hücre deplesyonuna yol açan tedaviler sonrasında EBV ve HHV-6 reaktivasyonu riski artar. EBV'nin post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) ile ilişkisi nedeniyle yakın izlem önerilmektedir (52). BK virüsü ise özellikle allojenik nakil sonrası hemorajik sistit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmekte, bu nedenle yüksek riskli hastalarda viral yük takibi ve pre-emptif yaklaşımlar önem kazanmaktadır (53). Viral profilaksi uygulamaları, bireysel immünsupresyon derecesi ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak planlanmalı, böylece viral enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbidite etkili biçimde azaltılmalıdır.

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP), özellikle hücresel immünitenin baskılandığı durumlarda ortaya çıkan ciddi bir fırsatçı enfeksiyondur. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan veya GVHD nedeniyle uzun süreli immünsupresyon altında bulunan allojenik HKHN alıcılarında görülme riski belirgin şekilde artmaktadır (54). Bu yüksek riskli gruplarda PJP'yi önlemeye yönelik kemoprofilaksi, uluslararası kılavuzlarda önerilen standart bir yaklaşımdır (55). Profilakside birinci basamak tedavi olarak TMP-SMX yaygın şekilde kullanılmakta

olup, hem etkinliği hem de maliyet etkinliği ile öne çıkmaktadır. Düşük doz rejimlerle uygulanan TMP-SMX, aynı zamanda bazı bakteriyel ve protozoal patojenlere karşı ek koruma sağlamaktadır. İlaca toleranssızlık gelişen olgularda ise dapson, aerosolize pentamidin veya atovakuon gibi alternatif ajanlar tercih edilebilir (56). Profilaksinin süresi, immünsupresyonun şiddeti ve süresiyle ilişkili olarak, bağışıklık fonksiyonları yeterli düzeye ulaşıncaya kadar sürdürülmelidir.

Sonuç olarak kemoprofilaksi, hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon yükünü azaltmak ve tedavi süreçlerini güvenli kılmak adına vazgeçilmezdir. Ancak profilaktik ajanların dikkatli seçimi, direnç gelişimi, ilaç etkileşimleri ve toksisite göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

4.2. İshal Tanımı ve Süre, Patogenez ve Etiyolojisine Göre Sınıflandırılması

İshal, gastrointestinal sistemin en yaygın semptomlarından biri olup hem toplum kaynaklı hem de nazokomiyal enfeksiyonlar arasında önemli bir yer tutan ve hastaların morbiditesini etkileyen kritik bir klinik durum olarak ele alınmalıdır. Klinik olarak ishal, bağırsak hareketlerinin artması sonucu dışkı sıklığında, hacminde veya sıvı içeriğinde artışla karakterize bir durum olarak tanımlanabilir. DSÖ ishal tanımını; günde üç veya daha fazla sulu ya da şekilsiz dışkılama olarak kabul etmektedir (4). Bunun yanında ishal, dışkı hacminin >200-250 gram/gün olması ve dışkının su içeriğinin %60'tan fazla olması gibi ölçütlerle de değerlendirilebilir. İshalin sınıflandırılması genellikle süresine, patogenezine ve etiyolojik nedene göre yapılmaktadır. Süresine göre ishal; akut, persistan ve kronik olmak üzere üç temel grupta incelenir. Akut ishal, 14 günden kısa süren ishal ataklarını tanımlar ve sıklıkla enfeksiyöz etkenlere bağlı olarak gelişir. Persistan ishal, 14 gün ile 30 gün arasında süren tablolarda kullanılırken; kronik ishal terimi, genellikle dört haftadan daha uzun süren ishalleri ifade eder (5).

Patogenezine göre ishal; ozmotik, sekretuvar, inflamatuvar ve motilite bozukluğuna bağlı olarak dört ana mekanizmaya dayalı olarak sınıflandırılabilir (57). Ozmotik ishal, bağırsak lümeninde emilemeyen ya da emilimi geciken maddelerin suyu osmotik yolla çekmesi sonucu ortaya çıkar; genellikle laktoz intoleransı veya bazı karbonhidratların malabsorbsiyonunda görülür ve açlıkla genellikle geriler. Sekretuvar ishal, bağırsak epitel hücrelerinden aşırı sıvı ve elektrolit sekresyonu ile karakterizedir ve genellikle bakteriyel toksinler (örneğin *Vibrio cholerae*, ETEC) veya hormon üreten tümörler (örneğin VIPoma)

tarafından tetiklenir; açlık durumunda devam etmesi ayırt edici özelliğidir. İnflamatuvar ishal, bağırsak mukozasında hasar, ülserasyon ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olup, kanlı mukuslu dışkılama ve sistemik belirtilerle seyreder; sıklıkla Shigella, Salmonella, Campylobacter gibi invaziv patojenler veya inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkilidir. Motiliteye bağlı ishal ise bağırsak peristaltizminin artması ya da koordine olmaması sonucu bağırsak içeriğinin geçiş süresinin kısalmasıyla gelişir; irritabl bağırsak sendromu (IBS) gibi fonksiyonel hastalıklar ya da diyabetik nöropati gibi durumlarda izlenebilir (58). Bu dört temel patofizyolojik mekanizmanın anlaşılması, diyarenin ayırıcı tanısında kritik rol oynamakta; laboratuvar testlerinin, görüntüleme yöntemlerinin ve gerekirse ileri endoskopik değerlendirmelerin yönlendirilmesinde önemli katkı sağlamaktadır.

Etiyolojisine göre ishal, temel olarak enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak iki ana grupta incelenmektedir. Enfeksiyöz ishaller, çoğunlukla akut başlangıçlı olup, etken olarak bakteriyel, viral veya paraziter mikroorganizmalar sorumlu tutulur. Gelişmiş ülkelerde viral ajanlar—özellikle Norovirüs ve Rotavirüs—toplum kaynaklı akut ishalin en yaygın nedenlerini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde *Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter jejuni* gibi bakteriyel patojenler ve *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium spp.* gibi protozoal ajanlar daha sık görülmektedir (59). Ayrıca *Clostridioides difficile*, özellikle antibiyotik kullanımı sonrası gelişen ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli bir etken olarak öne çıkar (60). Enfeksiyöz ishalde dışkı incelemeleri, antijen testleri, kültür ve moleküler tanı yöntemleriyle nedene yönelik tanı konulması mümkündür. Buna karşılık non-enfeksiyöz ishal olguları genellikle kronik seyirlidir ve etiyolojileri daha geniş bir yelpazeye yayılır. Bu grup içinde en sık karşılaşılan nedenler arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları (örneğin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), malabsorbsiyon sendromları (örneğin çölyak hastalığı, pankreatik yetmezlik), endokrinopatiler (örneğin hipertiroidizm, Addison hastalığı), medikasyonlara bağlı ishal (özellikle laksatifler, magnezyum içeren antasitler, kemoterapötik ajanlar ve antibiyotikler) ve fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (örneğin İBS) yer almaktadır. Ayrıca, postoperatif bağırsak sendromları, radyasyon enteriti ve GVHD gibi daha spesifik durumlar da non-enfeksiyöz ishal nedenleri arasında değerlendirilmelidir (61). Bu etiyolojik sınıflama, ishalin süresi, eşlik eden sistemik bulgular ve laboratuvar verileri ile birlikte yorumlandığında, klinisyene hem nedene yönelik tanısal yaklaşım geliştirme hem de uygun tedavi algoritmasını belirleme konusunda önemli bir çerçeve sunar.

4.3. İmmünsuprese Hastalarda İshal Prevalansı ve Klinik Önemi

İmmünsupresyon, enfeksiyonlara karşı konak bağışıklık yanıtının zayıflaması ile karakterize bir durum olup, özellikle gastrointestinal sistemde ortaya çıkan ishal gibi semptomların hem görülme sıklığını hem de klinik yönetim açısından taşıdığı önemi anlamlı şekilde artırmaktadır. Gerek hematolojik malignite tanılı hastalarda gerekse solid organ transplantasyonu sonrasında immünsupresif tedavi altında olan bireylerde ishal, yüksek prevalansa sahip olup; ayırıcı tanısının zorlayıcı olması ve çok çeşitli etiyolojik nedenlerle ilişkili olabilmesi nedeniyle klinik açıdan dikkatle değerlendirilmesi gereken kompleks bir tablodur (62).

Genel popülasyonda akut ishal atakları yılda ortalama %5–10 oranında görülürken, kronik ishalin prevalansı gelişmiş ülkelerde yaklaşık %3–5 düzeyindedir (63). İmmünsuprese hastalarda, özellikle solid organ transplantasyonu sonrası ya da yüksek doz immünsupresif tedavi alan bireylerde ishal prevalansı belirgin şekilde artmakta ve çeşitli çalışmalarda %20 ila %50 arasında bildirilmektedir (64). Hematolojik malignite tanılı hastalarda ise bu oran daha da yükselmekte; özellikle allojenik HKHN uygulanan bireylerde ishal oranı %30–80 arasında değişmektedir. Hatta bazı çalışmalarda nakil sonrası ilk yıl içinde ishal gelişme oranı %83'e kadar çıkabilmektedir (34,65). Bu hasta grubunda ishal prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olmasının yanı sıra etken spektrumu da çok daha geniştir (66). Özellikle CMV, *Clostridioides difficile, Cryptosporidium spp., Isospora belli, Microsporidia spp.* ve diğer fırsatçı patojenler immün sistemi baskılanmış bireylerde ciddi diyare etkenleri arasında yer alır (67).

Klinik açıdan ishal, immünsuprese hastalarda yalnızca sıvı-elektrolit dengesizliğine ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmakla kalmaz; aynı zamanda enfeksiyöz komplikasyonların erken bir göstergesi ya da kemoterapiye bağlı toksisite gibi inflamatuvar süreçlerin habercisi olabilir. Bu bağlamda ishal, sıklıkla daha ağır klinik seyirle ilişkilidir ve yüksek morbidite riskini beraberinde getirir (68). Özellikle allojenik HKHN yapılan hastalarda, ishalin GVHD gastrointestinal tutulumu mu yoksa enfeksiyöz bir neden mi olduğu çoğu zaman ayırt edilemez; bu da tanı ve tedavi sürecini ciddi şekilde zorlaştırmaktadır.

Tanısal açıdan immünsuprese bireylerde ishalin etiyolojisinin ortaya konulması oldukça karmaşıktır. Bu hasta grubunda birden fazla patojenin aynı anda enfeksiyona neden olabileceği, klasik dışkı mikroskopisi ve kültür gibi konvansiyonel yöntemlerle etkenlerin çoğunun saptanamayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, multipleks PCR

panelleri, antijen testleri, viral yük ölçümleri ve gerekirse endoskopik biyopsiler tanıda kritik rol oynar (69). Ayrıca, non-enfeksiyöz nedenlerin (örneğin immün kontrol kaybına bağlı inflamasyon, kemoterapiye bağlı mukozit veya GVHD) dışlanması amacıyla klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler bütüncül olarak değerlendirilmelidir.

4.4. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İshal Nedenleri

Hematolojik malignite tanılı hastalarda ishal, tek bir nedene indirgenemeyecek kadar çok yönlü ve karmaşık bir klinik bulgudur. Bu hasta grubunda ishalin ortaya çıkışı, malignitenin kendisine bağlı doğrudan etkilerden ziyade çoğu zaman tedaviye bağlı toksisiteler, bağışıklık sisteminin baskılanması ve konak savunmasının zayıflaması gibi dolaylı mekanizmalarla ilişkilidir. Özellikle yoğun kemoterapi, radyoterapi, HKHN gibi immünsupresif tedavi modaliteleri sonrasında gelişen enfeksiyöz nedenler, nötropenik enterokolit, gastrointestinal GVHD, kemoterapi veya radyoterapiye bağlı mukozal hasar, ilaçlara bağlı toksisite ve elektrolit dengesizlikleri, ishalin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (70). Bu nedenle, hematolojik maligniteli bir hastada ishal geliştiğinde, etiyolojik spektrum geniş tutulmalı; klinik bulgular, laboratuvar verileri ve tedavi öyküsü dikkatle göz önünde bulundurularak çok boyutlu bir değerlendirme yapılmalıdır.

4.4.1. Enfeksiyöz Nedenler

Hematolojik maligniteli hastalarda immün sistemde meydana gelen hücresel ve humoral defektler, enfeksiyöz ishallerin gelişimine zemin hazırlar. Bu hastalarda görülen ishallerin önemli bir kısmı enfeksiyöz kökenlidir ve özellikle derin nötropeni dönemlerinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Literatürde hematolojik maligniteli hastalarda ishal prevalansına ilişkin yapılan çalışmalarda, ishal vakalarının önemli bir kısmının (%36–63) enfeksiyöz etkenlere bağlı olduğu gösterilmiştir. Örneğin, bir prospektif çalışmada 105 hematolojik maligniteli hastadan ishal gelişen 38'inde (%36.2) enfeksiyöz ajan tespit edilmiştir, geri kalan %63.8'inde ise nedensel ajan saptanamamıştır (71). Literatürde, hematolojik malignite tanılı hastalarda ishallerin yaklaşık %40–60'ının enfeksiyöz etkenlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (5,72). Viral ajanlar arasında en sık Norovirüs, Rotavirüs, Adenovirüs, CMV ve enterik koronavirüsler izlenirken; bakteriyel patojenler arasında *Clostridioides difficile, Salmonella spp., Campylobacter jejuni, Escherichia coli* (özellikle

EHEC ve ETEC) ve *Pseudomonas aeruginosa* ön plana çıkmaktadır (73). Ayrıca, *Giardia lamblia, Cryptosporidium spp., Isospora belli ve Cyclospora cayetanensis* gibi protozoal ajanlar da özellikle hücresel immünsupresyonun belirgin olduğu olgularda dikkatle araştırılması gereken etkenler arasındadır. Özellikle *Clostridioides difficile* enfeksiyonu, bu hasta grubunda hem antibiyotik kullanımı hem de hastane yatış sürelerinin uzaması nedeniyle yüksek sıklıkta gözlenmekte olup, bazı çalışmalarda hematolojik hastalarda *C. difficile* pozitiflik oranları %10–20 arasında bildirilmiştir (74). Enfeksiyöz etiyoloji, tanı ve tedavi sürecinde gecikmeye yol açmamak adına, dışkı kültürü, antijen testleri ve moleküler tanı yöntemleri ile hızlıca aydınlatılmalıdır.

4.4.1.1. Viral Etkenler

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen enfeksiyöz ishallerin önemli bir kısmı viral etkenlere sekonder gelişmektedir. Viral gastroenterit, dünya genelinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ancak, etkenin belirlenmesi oldukça güçtür; zira çoğu enterik virüs kültürle üretilemediğinden tanısal yöntemler sınırlıdır.

Güncel olarak yayınlanan bir meta-analizde erişkinlerde akut gastroenterit olgularının %20–40'ının viral patojenlerden kaynaklandığı gösterilmiştir, bu oran hasta popülasyonuna ve tanı yöntemlerine göre değişkenlik gösterebilir (75). Özellikle immünsupresif bireylerde yapılan çalışmalar, viral ishalin hastane yataklı immünsuprese hastalarda daha da yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Lübnan'da yapılan prospektif bir analizde, hematolojik malignite tanılı hastalarda ishalli olguların %56'sında viral etken tespit edilmiş olup, bunların %14'ü CMV, %6'sı EBV, %11'i Rotavirüs ve %3'ü BK virüsü olarak sınıflandırılmıştır (76). Kanada'da yapılan bir çalışmada en sık saptanan viral etkenin Norovirüs olduğu bildirilmiştir (%17,6). Bunu sırasıyla Rotavirüs (%6,8), Sapovirüs (%4,2), Astrovirüs (%2,0) ve enterik Adenovirüs (%1,4) izlemektedir. Ayrıca örneklerin yaklaşık %9'unda birden fazla viral ajanla birlikte koenfeksiyon tespit edilmiştir (77). Norovirüs ve adenovirüs gibi ajanlar önemli patojenler arasında yer almaktadır; başka bir çalışmada norovirüs, invaziv viral gastroenterit etkenleri arasında ön sırada olup, hospitalize hemato-onkoloji hastalarında klinik seyri ağırlaştırmıştır (78). Örneğin, kronik lösemili hastaları içeren prospektif bir seride gastroenterit etkeni olarak Norovirüs %18 oranıyla en sık izole edilen virüs olmuştur ve bu vakaların bazıları 3 aya kadar süren kronik diyare tablosu geliştirmiştir (79). Başka bir retrospektif çalışmada, hematolojik maligniteli çocuklarda viral ishallerin oranı yaklaşık

%50–60'lara ulaşmış olup; özellikle kanser tedavisi gören çocuklarda sitotoksik immünsupresyon nedeniyle Norovirüs ve Adenovirüs'e bağlı kronik ishal olgularının yaygın olduğu vurgulanmıştır (80).

Hematolojik maligniteli hastalarda, özellikle de allojenik HKHN sonrasında gelişen CMV gastroenteriti, ciddi komplikasyonlara yol açabilen önemli bir klinik tablodur. 252 GİS GVHD olgusunun incelendiği retrospektif bir çalışmada, 114 (%45) hastada CMV viremisi tespit edilmiş, bunların 31 olgusu (%16,4) biyopsiyle doğrulanmış CMV gastroenteriti tanısı almıştır; bu durum transplant sonrası ilk yılda görülen kümülatif insidans oranını göstermektedir (81). Grade II–IV akut GVHD gelişen 3759 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, bir yıl içinde CMV gastroenterit gelişme oranı %5,7 olarak bildirilmiş; ileri yaş, steroid kullanımı ve alt GİS GVHD gibi faktörlerin hastalık riskini artırdığı vurgulanmıştır (82). Bu çalışmada, gastroenterit gelişen hastalarda nüks dışı mortalite oranında anlamlı artış gösterilmiştir. Ek olarak, çok merkezli yapılan bir çalışmanın analizinde, letermovir profilaksisi uygulanan grupta CMV gastroenteriti insidansında ve transplant dışı mortalitede anlamlı azalma gözlemlenmiştir (83). Başka bir prospektif kohort çalışmasında otolog ve allojenik nakil alıcılarında 2 yıl boyunca izlenen CMV enterit insidansı ortalama %2 olarak hesaplanmış olup, CMV pozitif donör/alıcı durumu ve GVHD varlığı gibi risk faktörleriyle anlamlı ilişki saptanmıştır(84). Bu bulgular, CMV gastroenteritinin hematolojik maligniteli ve nakil sonrası immünsuprese hastalarda görülme oranının yaklaşık %5–20 arasında değişebildiğini; tanı ve profilaktik stratejilerin bu riske göre bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

4.4.1.2. Bakteriyel Etkenler

Hematolojik malignite tanılı hastalarda ishal vakalarının önemli bir kısmı bakteriyel patojenlere bağlı olarak gelişmektedir. Bu hasta grubunda uygulanan yoğun kemoterapi ve immünsupresif tedaviler ve sonucunda gelişen derin nötropeni, mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasına yol açarak bakteriyel kolonizasyon ve invazyon riskini belirgin şekilde artırır. Gastroenteritin bakteriyel kaynaklı olup olmadığını ayırt etmek klinik açıdan güç olabilir çünkü semptomlar sıklıkla örtüşür. Ancak ateş, kanlı ya da mukuslu dışkı varlığı, yakın zamanda antibiyotik kullanımı veya hastaneye yatış öyküsü gibi bulgular, enfeksiyonun bakteriyel kökenli olabileceğine dair önemli ipuçları sunar (85). *Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Clostridioides difficile* ve *Escherichia coli*

gibi bakteriler akut ishale neden olan başlıca etkenler arasında yer alır. Bu patojenler; sepsis, nöbet, hemolitik üremik sendrom (HÜS), Guillain-Barré sendromu (GBS) ve hatta ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilecek potansiyele sahiptir.

Bu hasta popülasyonunda en sık izole edilen etkenlerden biri *Clostridioides difficile* olup, özellikle antibiyotik kullanımı ve hastane yatış öyküsü bulunan hastalarda prevalansı %10–20'ye kadar çıkabilmektedir (86). Buna ek olarak, sistematik olarak değerlendirme yapılan bir kohort çalışmasında (n=838 kişi), ishal olgularının %36,2'sinin enfeksiyöz nedenli olduğu; en sık izole edilen patojenin *C. difficile* (%12,4) olduğu bildirilmiştir (71). Başka bir çalışmada hematolojik hastaların hastaneye kabul edildiğinde %9,3 oranında *C. difficile* ile kolonize olduğu; bunların %13,3'ünde hastanede semptomatik enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (87). Ayrıca, akut lösemi tanılı hastalarda *C. difficile* enfeksiyonu oranının %3,6–4,1 arasında değiştiği ve bu oranın nakil yapılan yüksek riskli bireylerde daha da arttığı saptanmıştır (88).

Hematolojik malignite tanılı hastalarda bakteriyel gastroenterit etkenleri arasında *Escherichia coli* (özellikle ETEC ve EHEC), *Salmonella spp., Campylobacter jejuni* ve *Shigella spp*. gibi gram negatif bakteri türleri de dikkat çekmektedir. Özellikle immünsupresif hastalarda bu patojenler, bazen sistemik infeksiyonlara yol açabilecek ciddi seyre sahip olabilir. Klinik bir kohort analizinde hematolojik malignite tanılı hastaların dışkı örneklerinde patojen tespiti yapıldığında; genel olarak gram-negatif basil infeksiyonlarının yaklaşık %10–15 oranında izole edildiği bildirilmiştir (89). Bu patojenler arasında *E. coli* (%5–7), *Salmonella spp.*(%3–5) ve *Campylobacter jejuni* (%2–3) insidans oranlarıyla saptanmıştır. Klinikte bu bakteriyel ajanlar genellikle akut ve ateşli diyare tablosuyla birlikte seyreder. Shiga-toksin üreten E. coli (EHEC) gibi serotipler, kanlı ishal ve HÜS gibi ciddi komplikasyonlar oluşturabilmektedir (90). *Campylobacter jejuni* ve *Shigella spp.* ise invaziv enfeksiyon özellikleri nedeniyle hematolojik hastalarda septisemi riskini artırır. *Salmonella spp.* ise daha nadir olmakla birlikte özellikle gıda kaynaklı salgınlarda gözlenebilmektedir (5).

Bu veriler ışığında, hematolojik maligniteli hastalarda bakteriyel ishal etkenleri içinde *C. difficile* önemli yer tutmakla birlikte bazı gram negatif bakteriler de klinik değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı sürecinde dışkı kültürü, antijen testleri ve moleküler tanı panellerinin (örneğin multipleks PCR) kullanılması, etken tespiti açısından önemlidir. Klinik bulgularla birlikte doğru tanı yöntemleriyle yaklaşım, hastaların tedavi başarısını artırmak ve komplikasyon riskini azaltmak açısından kritik öneme sahiptir.

4.4.1.3. Paraziter Etkenler

İmmünsuprese bireylerde parazitozlar, şiddetli semptomlarla seyreden fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu tür fırsatçı enfeksiyonlar; tekrar invazyon, polienfeksiyon, otoinfeksiyona yatkınlık ve parazitin yüksek derecede patojenik özellikler kazanma riskiyle ilişkili olabilir (91). İmmünkompromize hastalarda en sık rastlanan parazitik etkenler arasında *Giardia intestinalis* ve intestinal koksidiyalar (örneğin *Cryptosporidium spp., Isospora belli ve Cyclospora cayetanensis*) yer almaktadır (92). Son yıllarda *ise Blastocystis spp*. ve *Microsporidia spp*., immün yetmezlikli bireylerde ortaya çıkan yeni patojenler olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca, Strongyloides stercoralis enfeksiyonu, sıklıkla erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ile ilişkili olan insan T hücreli lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) enfeksiyonu olan bireylerde saptanmaktadır (93).

Hematolojik malignite tanılı hastalarda paraziter etkenlere bağlı ishal olgularının profilaksiden ziyade tanı ve yönetimde dikkat gerektirdiği görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda immünsupresif hastalarda paraziter enfeksiyon prevalansı %12 ile %69 arasında değişmekte olup, kanser tedavisi gören yetişkin hastalarda ortalama olarak %28–32 civarındadır (94). Örneğin İran'daki bir çalışmada 158 hematolojik maligniteli hastada yapılan analizde protozoan enfeksiyon prevalansı %31,6 olarak saptanmış; en sık rastlanan etkenler *Blastocystis hominis* (%22,8), *Giardia lamblia* (%2,5), *Cystoisospora belli* (%2,5) ve *Cryptosporidium spp.* (%0,6) olmuştur (95). Türkiye'de nötopenili hematoloji hastalarında yürütülen bir çalışma ise paraziter infeksiyon prevalansını yaklaşık %27 olarak bildirirken, bu hastalarda *Blastocystis spp.* (%13,1) ve *Cryptosporidium spp*. ile *Giardia spp.* gibi ajanların önemli pay aldığını ortaya koymuştur (96).

Bu veriler doğrultusunda hematolojik maligniteli bireylerde paraziter ishallerin sıklığı dikkat çekicidir; genel immünsuprese popülasyona kıyasla daha yüksek oranlarda seyreder ve özellikle *Blastocystis hominis* sık izole edilen parazitlerden biridir. Bunun yanı sıra *Cystoisospora belli* ve *Cryptosporidium parvum* gibi fırsatçı protozoal etkenler, özellikle kemoterapi sırasında gelişen ciddi ishal vakalarında önemli rol oynar. Etken saptayan klinik serilerde, protokollerde multipleks PCR, antijen testleri ve mikroskobik inceleme gibi ileri tanı yöntemlerinin kullanılması hem tanısal kesinliği artırır hem de uygun antiparaziter tedavinin zamanında başlanmasını sağlayarak morbiditeyi azaltmada kritik rol oynar.

4.4.2. Nötropenik Enterokolit

Nötropenik enterokolit, özellikle hematolojik maligniteler nedeniyle yoğun kemoterapi alan hastalarda gelişen, yaşamı tehdit edebilen ciddi bir gastrointestinal komplikasyondur. Klinik olarak ateş, karın ağrısı, diyare ve peritoneal irritasyon bulgularıyla seyreden bu tablo; terminal ileum, çekum ve çıkan kolon gibi anatomik bölgelerde inflamasyon, ödem, ülserasyon ve nekroz ile karakterizedir (97). Bu nedenle tablo zaman zaman "tifilit" olarak da adlandırılır. Ancak güncel literatürde "nötropenik enterokolit" terimi, çekum tutulumu ile sınırlı kalmayıp daha yaygın intestinal tutulumları da içerecek şekilde tercih edilmektedir (98). Nötropenik enterokolitin prevalansı net olarak belirlenememekle birlikte, bildirilen oranlar hasta grubunun özelliklerine göre değişmekte ve genellikle %2 ile %26 arasında bildirilmiştir. AML gibi yoğun kemoterapi rejimleri gerektiren hematolojik malignitelerde ve özellikle mukozayı tahrip eden ajanlar (örneğin sitarabin, antrasiklinler) ile tedavi edilen hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir (98).

NE gelişimi için en belirgin risk faktörü uzamış (>7 gün) ve derin nötropeni (<500/mm³) olarak tanımlanır. Diğer önemli risk faktörleri arasında sitotoksik kemoterapiye bağlı gastrointestinal mukozal hasar, hastane florasında bulunan virülansı yüksek bakterilerin kolonizasyonu, özellikle gram negatif basiller ve fungal mikroorganizmalarla süperenfeksiyonlar, immünsüpresif tedaviler ve parenteral beslenme yer almaktadır. Ayrıca, hematolojik maligniteli hastalarda görülen trombositopeni ve mukozit varlığı da nekrotizan inflamasyonu kolaylaştırarak enterokolit gelişimine katkı sağlayabilir (99).

Nötropenik enterokolitin erken tanısı, uygun antibiyotik tedavisi ve destekleyici yaklaşımların zamanında başlanması açısından kritik öneme sahiptir. Çünkü komplikasyonlar arasında sepsis, barsak perforasyonu, peritonit ve çoklu organ yetmezliği gibi mortal seyirli durumlar yer alır. Multipl risk faktöre sahip, özellikle AML ve yüksek doz kemoterapi alan hastalarda düşük eşikli klinik değerlendirme önerilir (100).

4.4.3. Gastrointestinal GVHD

GİS-GVHD, özellikle allojenik HKHN uygulanan hastalarda sık gözlenen, morbiditesi ve mortalitesi yüksek ciddi bir komplikasyondur. GVHD, immünolojik olarak verici kökenli T lenfositlerinin, alıcının dokularını "yabancı" olarak tanıyarak başlattığı sistemik bir inflamatuvar yanıtla karakterizedir(101). Bu durum özellikle gastrointestinal mukozada belirgin hasar oluşturur. GİS tutulumu hem akut hem de kronik GVHH formlarında

görülebilir; ancak akut formda, özellikle nakil sonrası ilk 100 gün içinde ciddi inflamasyon, mukozal ülserasyon ve sıvı-elektrolit kaybı ile daha dramatik seyredebilir (102). Genellikle inatçı ishal, karın ağrısı, bulantı-kusma, melena, malabsorbsiyon ve kilo kaybı gibi semptomlarla kendini gösterir. Tutulum genellikle duodenumdan başlayarak kolona kadar uzanabilir, ancak bazı olgularda yalnızca ince barsak veya kolon tutulumu da izlenebilir (103).

Literatürde bildirilen oranlara göre, akut GVHD'nin genel görülme sıklığı yaklaşık %30–50 arasında değişmektedir. Bu hastaların %50–70'inde ise GİS tutulumu görülmektedir, bu da GİS-GVHD'nin nakil yapılan hastaların yaklaşık %15–35'inde ortaya çıktığını göstermektedir (104). Bu oran; HLA uyumsuzluğu, periferik kan kök hücresi kullanımı, önceden geçirilmiş akut GVHD, alıcı yaşının büyük olması, alıcı-verici arası cinsiyet farkı, myeloablatif hazırlık rejimleri ve kadavradan alınan veya T hücresi içeriği yüksek greftlerin kullanımı gibi faktörlerle %50–60'a kadar çıkabilmektedir (105).

GİS-GVHD'nin şiddeti, klinik semptomların yanı sıra endoskopik ve histopatolojik bulgulara göre de evrelendirilir ve bu evrelendirme tedavi planlamasında temel rol oynar. GİS-GVHD'nin erken tanısı ve immünsupresif tedaviye erken başlanması, prognoz açısından kritiktir. İleri evre vakalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisine direnç gelişebilir ve bu durumda ikinci basamak immünsupresif ajanlar (örneğin ruxolitinib, vedolizumab) gerekebilir (106). Ancak bu ajanlar da ikincil enfeksiyon riskini artırabileceğinden dikkatli hasta takibi zorunludur.

4.4.4. Kemoterapi-Radyoterapi İlişkili İshal ve Mukozit

Kemoterapiye bağlı gastrointestinal disfonksiyon, pek çok kemoterapi ajanıyla ilişkili olarak sık görülen bir durumdur. Gastrointestinal epitel, hızlı bölünen hücrelerden oluştuğu için kemoterapi ajanlarının başlıca hedeflerinden biridir (107). Hematolojik malignitelerde kullanılan sitotoksik tedavi modaliteleri, gastrointestinal sistemde ciddi mukozal hasara yol açarak ishalin en sık nedenlerinden biri haline gelmektedir. Bu tedaviler, hızlı çoğalan intestinal epitel hücrelerinde apoptozu tetikleyerek mukozal bariyer bütünlüğünü bozar ve su-elektrolit dengesinin bozulmasına, lokal inflamasyona ve mikrobiyal translokasyona zemin hazırlar. Bu durum hem sekretuvar hem de inflamatuvar mekanizmalarla gelişen ishal ve mukozit tablosunu ortaya çıkarır. Mukozit, özellikle kemoterapiye bağlı gastrointestinal toksisitenin önemli bir bileşeni olup, oral mukozadan anüse kadar olan sindirim sistemini etkileyebilir. Klinik olarak mukozit; ağrı, ülserasyon, diyare ve beslenme bozukluklarıyla seyredebilir (108). Bu tablo, enfeksiyonlara karşı savunmayı azaltarak ciddi sepsis riski de doğurabilir.

Kemoterapiye bağlı ishal oranları, kullanılan ajanın tipine, dozuna ve tedavi protokolüne göre değişiklik gösterir. Örneğin, irinotekan kullanan hastalarda ishal oranı %60'a kadar çıkmakta, bunların yaklaşık %20'si şiddetli seyretmektedir (109). Yüksek doz sitarabin uygulamalarında ise %20–30 oranında orta-ağır diyare bildirilmektedir. Ayrıca, fludarabin, busulfan, metotreksat ve yüksek doz melfalan gibi rejimlerde de gastrointestinal toksisite yaygın şekilde gözlenmektedir (110).

Radyoterapiye bağlı ishal ise, genellikle pelvik bölgeye uygulanan ışınlamalara sekonder olarak gelişir. Radyasyon, bağırsak epitel hücrelerinde atrofi ve iltihabi yanıt oluşturarak ishal gelişimini tetikler. Bu tip ishallerin sıklığı %30–50 arasında değişmekte olup, eş zamanlı kemoterapi uygulanması ile bu oran %70'e kadar çıkabilmektedir (111). Özellikle allojenik HKHN öncesi hazırlık rejimlerinde kullanılan total vücut radyoterapisi (TBI), mukozit ve diyare gelişiminde sinerjistik etkiler yaratabilmektedir.

Sonuç olarak, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı ishal ve mukozit, hematolojik maligniteli hastalarda yaşam kalitesini düşüren, tedavi kesintilerine neden olabilen ve sekonder enfeksiyon riskini artıran ciddi yan etkiler arasında yer almakta; bu durum multidisipliner yaklaşımla dikkatli izlem ve destekleyici tedavi gerektirmektedir.

4.4.5. Elektrolit Bozuklukları

Hematolojik malignite tanılı hastalarda, ishalin nedenleri multifaktöriyel olmakla birlikte, sıklıkla göz ardı edilen nedenlerden biri de elektrolit dengesizlikleridir. Bu hastalarda hem maligniteye bağlı metabolik değişiklikler hem de uygulanan kemoterapi rejimlerinin gastrointestinal sistem üzerindeki sekonder etkileri, sıvı-elektrolit homeostazını bozarak diyare gelişimine katkıda bulunabilir. Elektrolit dengesizlikleri, yalnızca ishalin bir sonucu olarak değil, aynı zamanda bir nedeni olarak da değerlendirilmeli ve bu durum özellikle tedaviye dirençli ya da açıklanamayan ishallerde akılda tutulmalıdır.

Patofizyolojik açıdan değerlendirildiğinde, özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları intestinal motilitenin artmasına, enterosit fonksiyonlarında bozulmaya ve sekresyonun artmasına yol açarak sekretuvar nitelikte diyare gelişimini tetikleyebilir (112). Potasyum düzeyinin azalması, kolon ve ince barsakta sodyum emilimini inhibe ederken; magnezyum eksikliği, adenilat siklaz aktivitesini artırarak intestinal sıvı sekresyonunu stimüle eder.

Elektrolit bozukluklarına neden olan kemoterapötik ajanlar arasında özellikle platin bazlı bileşikler (sisplatin, karboplatin), ifosfamid, fludarabin ve yüksek doz sitarabin dikkat çekmektedir. Örneğin; sisplatin tedavisi alan hastaların yaklaşık %30–60'ında hipomagnezemi ve hipokalemi geliştiği, bu hastaların %25–40'ında potasyum düzeylerinin <3.0 mmol/L'ye düştüğü bildirilmiştir (113). Bu durum, renal tübüler disfonksiyonun yanı sıra bağırsak mukozasında epitel hücre hasarı yoluyla da ishalin şiddetlenmesine neden olabilir. Ayrıca, fludarabin gibi purin analoglarının, hem renal tübüler asidoz hem de gastrointestinal mukozit ile ilişkili elektrolit kayıplarını tetiklediği ve buna bağlı ishal gelişimini artırdığına dair veriler bulunmaktadır (114). Bu elektrolit bozuklukları, özellikle gastrointestinal sistem üzerinde sekonder etkiler oluşturarak ishalin şiddetini artırmakta ve komplikasyon gelişimini kolaylaştırmaktadır.

Bu bağlamda, hematolojik maligniteli hastalarda diyare gelişimi söz konusu olduğunda, elektrolit düzeylerinin yakından izlenmesi, yalnızca semptomatik tedavinin bir parçası değil, aynı zamanda etiyolojik değerlendirme sürecinin de önemli bir bileşeni olmalıdır. Uygun sıvı-elektrolit replasmanı, ishalin şiddetini ve süresini azaltarak hastanın klinik seyrini olumlu yönde etkileyebilir.

4.4.6. Diğer Nedenler

Hematolojik maligniteli hastalarda ishalin etiyolojisi multifaktöriyel olup, enfeksiyöz, inflamatuvar ve tedavi ilişkili nedenlerin yanı sıra bazı farmakolojik ajanlar ve destekleyici tedavi uygulamaları da önemli katkıda bulunmaktadır. Özellikle antibiyotik kullanımı, laksatif ajanlar ve enteral destek ürünleri gibi "diğer" nedenler, bu hasta grubunda ishal sıklığını artırabilmekte ve klinik tabloyu daha karmaşık hale getirebilmektedir.

Antibiyotik kullanımı, hematolojik maligniteli hastalarda yaygın bir pratik olup, sıklıkla ampirik veya profilaktik amaçlarla uygulanmaktadır. Ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, intestinal mikrobiyotada belirgin bozulmalara yol açarak antibiyotik ilişkili ishale neden olabilmektedir. Antibiyotik ilişkili ishal, genel popülasyonda antibiyotik alan hastalarda %5–30 oranında görüldüğü bildirilmekte olup (115), hematolojik maligniteli ve yoğun antibiyotik tedavisi gören hastalarda bu oran %40'lara kadar çıkabilmektedir (116). Mekanizma çoğunlukla antibiyotiklerin intestinal florayı baskılaması ve osmotik dengeyi bozmasıyla ilişkilidir. *Clostridioides difficile* dışı etkenlere bağlı antibiyotik ilişkili ishaller genellikle daha hafif seyretse de, hastaların immünsüpresyon durumu bu tabloyu ağırlaştırabilir.

Laksatif kullanımı, özellikle konstipasyon öyküsü olan veya opiyat analjezik kullanan hastalarda sık başvurulan bir yöntemdir. Ancak bu ajanlar, özellikle ozmotik (örneğin laktüloz) veya stimülan (örneğin sennosid) tipte olduğunda intestinal peristaltizmi artırarak sulu dışkılamaya neden olabilir. Literatürde, laksatif kullanımına bağlı ishalin prevalansı %15–25 arasında bildirilmektedir (117). Bu durumun ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmaması, ishalin enfeksiyöz veya inflamatuvar sanılarak gereksiz tedavi verilmesine yol açabilir.

Enteral beslenme ürünleri de ishalin bir diğer iatrojenik nedenidir. Özellikle yoğun destek alan, oral alımı yetersiz olan hastalarda uygulanan enteral beslenme formülleri—yüksek ozmolalite, laktoz içeriği veya yağ profili nedeniyle—intestinal emilim kapasitesini aşarak osmotik diyareye sebep olabilir. Yapılan çalışmalarda, enteral beslenme alan hastalarda diyare insidansının %25–60 arasında değiştiği rapor edilmiştir(118). Ayrıca enteral ürünlerin hijyenik olmayan koşullarda hazırlanması veya mikrobiyal kontaminasyon riski, enfeksiyöz diyare açısından da bir tehdit oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, hematolojik maligniteli hastalarda ishalin etiyolojisini değerlendirirken enfeksiyöz nedenlerin ötesine geçerek, kullanılan destek tedavilerinin ve ilaçların da göz önünde bulundurulması kritik önemdedir. Klinik yaklaşımda bu tür etkenlerin sistematik olarak sorgulanması, gereksiz tanı testlerinin ve tedavi müdahalelerinin önüne geçilmesine yardımcı olur.

4.5. İshal İlişkili Komplikasyonlar ve Bilinen Risk Faktörleri

İshal, hematolojik malignite tanısı almış hastalarda yalnızca bir gastrointestinal semptom olarak değerlendirilmemeli, sistemik komplikasyonlara yol açma potansiyeli olan ciddi bir klinik durum olarak ele alınmalıdır. Uzamış ya da şiddetli ishal, sıvı-elektrolit dengesizliği, hipovolemi, akut böbrek hasarı, sepsis ve malnütrisyon gibi çok sayıda sistemik komplikasyonla sonuçlanabilir. Bu komplikasyonlar yalnızca hastanın genel sağlık durumunu olumsuz etkilemekle kalmaz, aynı zamanda uygulanan tedavi protokollerinin kesintiye uğramasına, doz azaltılmasına veya tamamen ertelenmesine yol açarak tedavi etkinliğini azaltabilir. Ayrıca hastanede kalış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacının artması ve sağlık hizmeti maliyetlerinin belirgin şekilde yükselmesiyle sonuçlanır (119). Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde, ishalin bu hasta grubunda yaşam kalitesini anlamlı düzeyde bozduğu ve morbidite-mortalite oranlarını artıran önemli bir belirleyici olduğu görülmektedir.

En sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri akut böbrek hasarı (ABH) olup, özellikle şiddetli ve uzamış ishal atağı geçiren hastalarda hipovolemi ve renal perfüzyonun azalması sonucu ortaya çıkar. Birçok çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda ishal gelişen olguların %15–30'unda ABH'ye rastlandığı bildirilmiştir (120). ABH, yalnızca morbiditeyi artırmakla kalmayıp, kemoterapi protokollerinin sekteye uğramasına da neden olabilmektedir. Ayrıca ciddi hipovolemi ve dehidratasyon tabloları, sistemik hipoperfüzyon ve çoklu organ yetmezliği riskini de beraberinde getirir.

İshalin bir diğer önemli sonucu elektrolit dengesizlikleridir. Hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi ve metabolik asidoz gibi bozukluklar hematolojik hastalarda hem gastrointestinal hem de sistemik komplikasyonların şiddetini artırabilir. Örneğin, şiddetli hipokalemi aritmilere, kas güçsüzlüğüne ve solunum depresyonuna neden olabilirken, hiponatremi bilinç değişiklikleri ve nöbetlerle ilişkili olabilir (121). Bir çalışmada şiddetli ishal gelişen nötropenik hastaların yaklaşık %35'inde hipokalemi, %25'inde ise hiponatreminin eşlik ettiği gösterilmiştir (122).

İmmünsupresyon ve mukozal bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak, sepsis gelişme riski de önemli ölçüde artmaktadır. Özellikle gram negatif enterik bakterilerin translokasyonu sonucu bakteriyemi ve sepsis görülebilir. *Clostridioides difficile*'ye bağlı toksijenik ishallerde sepsise ilerleme oranı %20'yi bulurken, bu olguların %10–15'i yoğun bakım desteği gerektirmektedir (123). Nötropenik enterokolit gibi ishal ile seyreden ağır klinik tablolar, %10–40 oranında YBÜ'ye yatış ve %30'a yakın mortalite ile ilişkilidir (124).

İleus, intestinal peristaltizmin azalmasına bağlı olarak gelişebilir ve genellikle yoğun kemoterapi alan, şiddetli mukozit ve enfeksiyon geçiren hastalarda gözlenir. Literatürde, nötropenik enterokolit gelişen hastaların %5–10'unda perforasyon, obstrüksiyon veya refrakter ileus nedeniyle cerrahi girişim gerektiği bildirilmektedir (99). Bu hastalarda cerrahi müdahale çoğu zaman yüksek risk taşıdığından, klinik karar titizlikle verilmelidir.

Son olarak, mortalite, ishalin neden olabileceği en ciddi sonuçlardan biridir. Enfeksiyon kaynaklı sepsis, elektrolit bozukluklarına bağlı kardiyak komplikasyonlar, böbrek yetmezliği ve mukozal hasara bağlı invaziv fungal enfeksiyon gelişimi gibi faktörler, mortaliteyi belirgin şekilde artırmaktadır. Çeşitli kohort çalışmalarında ishal ilişkili komplikasyonlara bağlı hastane içi mortalite oranları %15–30 arasında bildirilmiştir (125,126).

Bu komplikasyonların gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin tanımlanması, yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır. En önemli risk faktörleri arasında derin ve uzamış nötropeni (özellikle <500/mm³ ve >7 gün), allojenik HKHN, GVHD varlığı, yüksek doz kemoterapi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ileri yaş, eşlik eden komorbiditeler (örneğin kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus) yer almaktadır (62). Ayrıca, uzun süreli hastane yatışı, immünsüpresyonun şiddeti, enterik viral veya bakteriyel enfeksiyonların varlığı, parenteral beslenme, opioid kullanımı ve önceden geçirilmiş mukozit epizodları gibi faktörler de komplikasyon gelişimi açısından klinik değerlendirmede dikkate alınması gereken değişkenler arasında yer almaktadır (66).

4.6. Gastroenterit Etkenleri Tanısında Kullanılan Yöntemler

Gastroenterit etkenlerinin laboratuvar tanısı, uygun antimikrobiyal seçimi, enfeksiyon kontrolü ve gereksiz tedavi yükünün önlenmesi açısından klinik pratiğin vazgeçilmez bir bileşenidir. Hematolojik malignite tanılı ve immünsuprese bireyler gibi yüksek riskli popülasyonlarda, gastrointestinal semptomların nedeni bakteriyal, viral, paraziter veya nadiren fungal ajanlara kadar uzanabildiğinden tanının doğruluğu ve hızı hayati öneme sahiptir. Tanısal yöntemler, klasik mikrobiyolojik tekniklerle moleküler yaklaşımlar arasında sınıflandırılabilir. Konvansiyonel yaklaşımlar –dışkı mikroskopisi, kültür, antijen tespiti ve seroloji gibi– genellikle erişilebilir ve ekonomik avantajlar sunar ancak duyarlılık ve özgüllük açısından sınırlılıkları vardır. Öte yandan, moleküler yöntemler —örneğin Real‑time PCR, multipleks PCR panelleri ve nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)— daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve hızlı sonuç verme kapasitesiyle öne çıkar (72). Her yöntemin avantaj ve dezavantajları bağlamında, klinik bağlam, kaynak erişim durumu ve zaman kısıtlamaları doğrultusunda tanı algoritmalarının stratejik olarak tasarlanması büyük önem taşımaktadır.

4.6.1. Konvansiyonel Tanı Yöntemleri

4.6.1.1. Mikroskopi

Mikroskopik inceleme, gastroenterit etkenlerinin tanısında uzun yıllardır kullanılan temel tanı yöntemlerinden biri olup özellikle paraziter ve bazı bakteriyel patojenlerin saptanmasında önemli rol oynamaktadır. Dışkı örneklerinin direkt veya boyalı preparatlarla mikroskop altında incelenmesi, hızlı ve düşük maliyetli olması nedeniyle başta kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde olmak üzere hâlen yaygın şekilde kullanılmaktadır (127). Ancak, bu

yöntem yüksek düzeyde kullanıcı deneyimi gerektirmekte ve duyarlılığı etkenin yüküne, dışkının tazeliğine ve örnek alım zamanına bağlı olarak değişmektedir.

Paraziter ajanların tanısında mikroskopi, özellikle *Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium spp., Cyclospora cayetanensis ve Isospora belli* gibi etkenlerin trofozoit veya kist formlarının direkt gösterimi ile değerlidir. Örneğin, *Giardia intestinalis*'in duyarlılığı tek dışkı örneğinde %50–70 iken, üç ardışık örnekle bu oran %90'a ulaşabilmektedir (128). Cryptosporidium ve Isospora gibi zorlu boyanan patojenler için modifiye asit-fast boyama yöntemleri (örn. Kinyoun) önerilmektedir. Microsporidia tanısında ise Weber veya Calcofluor white boyama ile floresan mikroskopi kullanılabilir (129). Bakteriyel etkenlerin direkt mikroskopi ile tanısı daha sınırlıdır. *Clostridioides difficile* gibi bazı patojenlerin psödomembran varlığı veya dışkıdaki nötrofillerin saptanması tanıya destek olabilir; ancak kesin tanı için yeterli değildir. Ayrıca dışkıda lökosit ve eritrosit varlığı, invaziv bakteriyel enfeksiyonlar için bir gösterge olabilir; fakat bu bulgu spesifik değildir (127).

Mikroskobik incelemenin tanısal değeri, moleküler ve kültür tabanlı yöntemlere göre daha düşük olmakla birlikte, özellikle parazit tanısında deneyimli personel tarafından yapıldığında, hızlı ve ucuz bir ilk basamak test olarak hâlen klinik değere sahiptir.

4.6.1.2. Kültür

Kültür, gastroenterit etkenlerinin özellikle bakteriyel nedenlerinin tanısında uzun süredir "altın standart" olarak kabul edilen yöntemlerden biridir. Etken mikroorganizmanın uygun besiyerlerinde üretilerek izolasyonu hem tanısal doğruluk sağlar hem de ileri düzey testler (antibiyotik duyarlılık testi, moleküler tiplendirme, epidemiyolojik analiz) için temel materyali oluşturur. Bununla birlikte kültürün duyarlılığı; etkenin özelliklerine, örnek alım ve taşıma koşullarına, hastalığın evresine ve laboratuvarın teknik altyapısına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Gastroenterit etkenlerinin tanısında kültür yöntemlerinin duyarlılığı, etkene göre değişmekle birlikte *Salmonella spp.* için %70–90, *Shigella spp.* için %50–70, *Campylobacter spp.* için ise %60–85 arasında bildirilmiştir (130). Enterik bakteriyel patojenler arasında *Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp., Yersinia enterocolitica* ve *Vibrio cholerae* kültürle tanınabilen başlıca ajanlardır. Örneğin, Salmonella ve Shigella için selektif agarlar olan XLD (Xylose Lysine Deoxycholate) ve SS (Salmonella-Shigella) agar sıklıkla tercih edilirken, Campylobacter için mikroaerofilik koşullarda üreme sağlayan Campy-BAP (Blood Agar Plate) gibi özel besiyerleri gereklidir. Bu bakterilerin izolasyon süresi genellikle 24–72 saat arasında değişmekte olup, bu süre zarfında etkenin fenotipik tanımlaması yapılabilmektedir (131).

Kültür yöntemleri sayesinde antibiyotik duyarlılık testleri uygulanabilir ve direnç profilleri belirlenebilir; bu da özellikle immünsuprese bireylerde ampirik tedavi yaklaşımlarının yönlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Ancak, *Campylobacter spp.* ve *Yersinia spp.* gibi bazı organizmaların özel üreme koşulları gerektirmesi ve *Shigella spp.* gibi bazı etkenlerin düşük konsantrasyonda dışkıda bulunması, kültür yöntemlerinin duyarlılığını azaltabilir. Ayrıca, etkenin önceden antibiyotik maruziyeti ile inhibe edilmesi de kültür pozitifliğini sınırlayan önemli faktörlerden biridir (132). Moleküler yöntemlerin yaygınlaşmasına rağmen, kültür hâlen birçok referans laboratuvarında doğrulama ve epidemiyolojik izlem amacıyla uygulanmaktadır. Ayrıca bazı ülkelerde ulusal bildirim sistemleri hâlâ kültür pozitifliğine dayalı olduğundan, bu yöntemin klinik mikrobiyolojideki yeri korunmaktadır**.**

4.6.1.3. Serolojik Testler

Serolojik testler, gastrointestinal enfeksiyon etkenlerine karşı konak bağışıklık yanıtını, yani özgül antikorların (IgM, IgG, nadiren IgA) varlığını saptayarak tanıya katkı sağlayan dolaylı yöntemlerdir. Bu testler özellikle kültürle üretilmesi güç ya da geç dönemde başvuran hastalarda etkenin varlığına işaret edebilir. Ancak serolojik yanıtın gözlenmesi için immün sistemin yeterli olması gerektiğinden, immünsuprese hastalarda duyarlılık sınırlı olabilir (127). Ayrıca, serokonversiyonun zamana bağlı gelişmesi nedeniyle erken evrede yalancı negatiflikler görülebilir.

Günümüzde serolojik testler, *özellikle Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Cryptosporidium spp., Clostridioides difficile* toksinleri, *Helicobacter pylori, Yersinia enterocolitica* ve *Salmonella typhi* gibi etkenlerin tanısında kullanılmaktadır. Örneğin, *Salmonella typhi* tanısında kullanılan Widal testi, özgül antikorların aglütinasyonunu değerlendirerek yardımcı olur ancak duyarlılığı %64, özgüllüğü ise %76 gibi değişken oranlardadır (133). Serolojik testlerin avantajı, hızlı sonuç verebilmeleri ve yaygın uygulanabilir olmalarıdır. Ancak özgüllük ve duyarlılığın düşük olması, özellikle endemik bölgelerde yalancı pozitiflik riski ve aktif enfeksiyonu ayırt edememe gibi sınırlılıkları nedeniyle, genellikle diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılmaları önerilmektedir (134).

4.6.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

4.6.2.1. PCR Temelli Testler

PCR, enfeksiyöz gastroenterit etkenlerinin genomik materyalini çoğaltarak saptayan, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir moleküler tanı yöntemidir. Geleneksel yöntemlerin çoğunun aksine, PCR testleri doğrudan dışkı örneğinden DNA veya RNA'yı hedef alarak çalışır ve sonuçları 4–6 saat gibi kısa sürede verebilir (135). Bu özellikleri sayesinde özellikle akut ishal tablolarında etkenlerin hızlı ve doğru tespitinde önemli bir rol oynamaktadır. Real-time PCR, klasik PCR'a kıyasla hem nicel hem de nitel bilgi sağlayabilen ileri bir teknolojidir. Bu yöntemle *Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter jejuni,Clostridioides difficile*, Norovirus, Rotavirus, *Cryptosporidium spp.* ve *Giardia intestinalis* gibi birçok önemli patojen tespit edilebilmektedir. Çalışmalar, tekli PCR testlerinin %90'ın üzerinde duyarlılığa ulaşabildiğini ve geleneksel kültür yöntemlerine göre %30-40 oranında daha fazla etken saptadığını göstermektedir (136).

PCR tabanlı testler, aynı zamanda kültürde üreyemeyen veya düşük miktarda bulunan patojenlerin de tanınmasına olanak tanır. Bu yönüyle özellikle antibiyotik tedavisi başlamış hastalarda veya immünsuprese bireylerde tanı açısından büyük avantaj sunmaktadır.

4.6.2.2. Multipleks PCR Panellerinin İçeriği ve Kapsamı

Multipleks PCR (mPCR) tabanlı gastrointestinal panel testleri, akut gastroenterit etiyolojisine yönelik tanıda hızlı, hassas ve geniş kapsamlı çözümler sunmaktadır. Bu paneller, bakteriyel, viral ve paraziter ajanları aynı anda tespit edebilen çoklu primer-prob tasarımına sahip olup, dışkı örneklerinde genetik materyal bazlı tarama yaparak klasik yöntemlere kıyasla tanı süresini önemli ölçüde kısaltmaktadır. Klinik kullanıma sunulmuş ticari panellerin çoğu, 15 ila 25 arasında değişen sayıda patojeni tek bir çalışmada saptayabilecek kapasiteye sahiptir. Örneğin, farklı ticari platformlarda *Campylobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., Clostridioides difficile, Vibrio spp., Yersinia enterocolitica,* ETEC, EHEC, EAEC gibi başlıca bakteriyel etkenlerin yanı sıra; Norovirus, Rotavirus, Adenovirus 40/41, Astrovirus, Sapovirus gibi viral ajanlar *ve Cryptosporidium spp., Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica, Cyclospora cayetanensis* gibi paraziter patojenler de hedeflenmektedir (137,138).

Bu panellerin içerdiği ajan sayısı ve hedef dizilimler platformdan platforma farklılık gösterebilir. Bazı paneller yalnızca epidemiyolojik açıdan öncelikli bakterileri hedeflerken, bazıları daha geniş spektrumlu olup hem endemik hem de fırsatçı ajanları kapsayacak şekilde yapılandırılmıştır. Bu çeşitlilik, özellikle immünsuprese bireylerde etken dağılımının heterojen olduğu durumlarda, daha kapsamlı tarama imkânı sunmaktadır (139). Yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, ticari bir multipleks PCR panelinin aynı anda 22 farklı patojeni tespit edebildiği ve bu yöntemin tanısal duyarlılık açısından klasik kültür yöntemlerine kıyasla anlamlı ölçüde üstün olduğu; sensitivitenin >%90, spesifitenin ise >%95 olduğu bulunmuştur (140). Bununla birlikte, hedef dışı mikroorganizmaların saptanamaması, nadir varyantların kaçırılması ve bazı ajanların canlılık durumunu ayırt edememesi gibi sınırlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.

mPCR panellerinin bu kapsamlı içeriği sayesinde, özellikle hematolojik maligniteli veya immünsuprese hasta gruplarında tanıya hızlı ulaşmak ve tedavi kararlarını yönlendirmek mümkün hale gelmiştir. Ancak test seçimi yapılırken, klinik bağlam, lokal etken prevalansı, testin kapsadığı patojenler ve laboratuvar kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

4.6.2.3. Multipleks PCR Panellerinin Avantajları ve Kısıtlılıkları

Son yıllarda enfeksiyöz gastroenteritlerin tanısında moleküler tekniklerin kullanımı giderek artmış; özellikle mPCR panelleri, klinik mikrobiyoloji pratiğinde tanısal doğruluk, hız ve kapsam açısından devrim niteliğinde bir yenilik sunmuştur. Bu panellerin en temel avantajı, tek bir örnekten aynı anda çok sayıda viral, bakteriyel ve paraziter etkenin hızlı, duyarlı ve spesifik şekilde tespit edilebilmesidir. Literatürde bildirilen çalışmalarda, mPCR panellerinin duyarlılığı genellikle %90'ın, özgüllüğü ise %95'in üzerinde olup, özellikle geleneksel kültür veya mikroskopi ile saptanması zor olan patojenlerin tanısında yüksek başarı oranları bildirilmiştir (140). Ayrıca bu panellerin, tanı süresini birkaç güne indirgeyen klasik yöntemlerin aksine, çoğunlukla birkaç saat içinde sonuç vermesi, hem hızlı klinik karar alma süreçlerine olanak tanımakta hem de gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, enfeksiyon kontrolü ve sağlık hizmeti maliyetlerinin azaltılması açısından önemli katkılar sunmaktadır (141). Özellikle immünsuprese hasta popülasyonlarında, birden fazla etkenin eş zamanlı enfeksiyonlara neden olabildiği durumlarda mPCR testleri, klinisyene hem etiyolojik tanıya ulaşma hem de hedefe yönelik tedavi uygulama açısından ciddi avantaj sağlamaktadır.

Bununla birlikte, tüm bu güçlü yönlerine rağmen, multipleks PCR panellerinin bazı sınırlılıkları da göz ardı edilmemelidir. Öncelikle, bu panellerin maliyeti geleneksel

yöntemlere kıyasla oldukça yüksektir ve bu durum özellikle kaynak kısıtlı merkezlerde yaygın kullanımını sınırlayabilmektedir. Ayrıca, testin pozitif çıkması, her zaman aktif enfeksiyona işaret etmeyebilir; zira PCR temelli yöntemler, canlı olmayan mikroorganizmalara ait DNA/RNA kalıntılarını da saptayabildiğinden, klinik korelasyonun dikkatle yapılması gerekmektedir (136). Bazı durumlarda yanlış pozitiflikler veya gereksiz tedavilere yol açabilecek yorum hataları da gündeme gelebilmektedir. Bunun yanı sıra, testin hangi patojenleri kapsadığı, üretici firmaya göre değişkenlik gösterebilmekte olup, lokal epidemiyolojik verilere göre panel içeriğinin yetersiz kalması da olasıdır.

Sonuç olarak, mPCR panelleri; gastroenterit etkenlerinin hızlı, güvenilir ve kapsamlı bir şekilde saptanmasında güçlü bir tanısal araç olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu yöntemin etkinliği, yalnızca teknolojik üstünlüğüyle değil, aynı zamanda klinik bağlamda doğru yorumlanması, maliyet etkinliği analizlerinin yapılması ve gerektiğinde geleneksel yöntemlerle desteklenmesi ile anlam kazanmaktadır. Bu nedenle mPCR panellerinin, akılcı ve hasta merkezli bir tanı stratejisinin parçası olarak, multidisipliner yaklaşımla ele alınması gerekmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Hematoloji Bilim Dalı, Hematoloji ve Hematoloji Kemik iliği Transplantasyonu (KİT) servislerinde 01.07.2019 ile 31.12.2024 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş olan, ishal kliniği mevcut olup 'Gastroenterit Etkenleri Multipleks PCR Paneli' tetkiki gönderilen 18 yaş ve üzerinde olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Hematolojik malignite tanısı almamış olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gastroenterit Etkenleri Multipleks PCR Panel sonucu 'numune red' şeklinde gelen hastalar
- Klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar

5.1. Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi

Bu çalışmada, enfeksiyöz ishal ile non-enfeksiyöz ishal grupları karşılaştırılmıştır. İki bağımsız grup arasında sürekli değişkenler açısından farkı belirlemek amacıyla yapılan güç analizinde; %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0,05$), %80 istatistiksel güç ($1-\beta = 0,80$) ve orta düzey etki büyüklüğü (Cohen's $d = 0,5$) varsayılmıştır. G*Power temelli hesaplamada her bir grup için minimum 64 hastaya ihtiyaç olduğu belirlenmiştir. Ancak mevcut veri setinde enfeksiyöz ishal grubunda 104, non-enfeksiyöz ishal grubunda 229 hasta olmak üzere toplam 333 olgu yer almaktadır. Bu dağılımla yapılan analizde istatistiksel güç %98,8 olarak hesaplanmıştır.

5.2. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından ilk olarak 06.02.2025 tarihinde İ01-76-25 numaralı kararla, sonrasında revizyonlar ile tekrar 21.07.2025 tarihinde İ06-551-25 numaralı kararla ve 30.09.2025 tarihinde İ08-787-25 numaralı kararla onaylanmıştır.

5.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait veriler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi yönetim sistemi (Avicenna) kullanılarak geriye dönük elde edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, hematolojik malignite alt türü ve evresi, uygulanan kemoterapi ve/veya radyoterapi protokolleri, KİT ve GVHD öyküsü, son 3 ay içinde kullanılan antibiyotik ve sistemik steroid tedavileri, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), proton pompası inhibitörü (PPİ) ve enteral beslenme ürünlerinin kullanımı ile antimikrobiyal profilaksi öyküleri kaydedilmiştir. Ayrıca, ek hastalık olarak diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek hastalıkları, romatolojik hastalıklar, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, solid organ maligniteleri, solid organ transplantasyon (SOT) öyküsü ve hipotiroidi varlığı sorgulanmış ve tüm hastalar için Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ishale eşlik eden semptomlar, ishal başlangıcında nötropeni durumu, eşzamanlı antibiyotik kullanım öyküsü, gastroenterit paneli sonuçları, gaita kültürü ve mikroskopi bulguları, radyolojik görüntüleme sonuçları, febril nötropeni ile eşzamanlı diğer enfektif odakların varlığı kaydedilmiştir. Endoskopi/kolonoskopi uygulanan hastalar için prosedür bilgileri ve mevcutsa patoloji raporları da değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara uygulanan ampirik antimikrobiyal tedaviler ile bu tedavilerin süresi ve ishal seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar da kaydedilmiştir. Ayrıca, ishal başlangıcındaki laboratuvar verileri toplanmıştır:

- Böbrek fonksiyon testleri: Üre (mg/dL), BUN (mg/dL), kreatinin (mg/dL)
- Elektrolit değerleri: Sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L), kalsiyum (mmol/L), fosfor (mmol/L), magnezyum (mmol/L)
- Protein ve karaciğer fonksiyon testleri: Albümin (g/L), AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), GGT (U/L), LDH (U/L)
- Enflamasyon belirteçleri: C-reaktif protein (CRP, mg/L), prokalsitonin (ng/mL)
- Tam kan parametreleri: Lökosit ($\times 10^9$/L), trombosit ($\times 10^9$/L), hemoglobin (g/dL), nötrofil ($\times 10^9$/L), lenfosit ($\times 10^9$/L) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR)
- Viral belirteç: CMV DNA düzeyi (PCR ile, kopya/mL)

Hastanemizde gastroenterit paneli olarak QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel kullanıldığı bilinmektedir. Bu panel *Entamoeba histolytica, Cryptosporidium spp., Giardia lamblia, Cyclospora cayetanensis, Vibrio vulnificus, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio cholerae, Campylobacter spp. (Campylobacter jejuni, Campylobacter upsaliensis, Campylobacter coli), Salmonella spp., Shigella spp., Clostridium difficile (tcdA/tcdB), Yersinia enterocolitica*, ETEC, EPEC, EAEC, EHEC, STEC, EIEC, *Plesiomonas shigelloides,*

İnsan Adenovirüsü F40/F41, Norovirüs GI, Norovirüs GII, Rotavirüs A, Astrovirüs ve Sapovirüs GI, GII, GIV ve GV patojenlerini saptayabilmektedir.

5.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler ile; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleriyle sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenlerin enfeksiyöz etken gelişmeyen ve gelişen hastalar arasındaki karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Ki-kare testi veya gerekli durumlarda Fisher's Exact testi uygulanmıştır. Laboratuvar değerlerinin enfeksiyöz etken gelişimini öngörmedeki tanısal performansı ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirilmiştir. En uygun kesim noktası Youden indeksi kullanılarak hesaplanmıştır. Laboratuvar değerlerinin tanısal doğruluk ölçütleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer) dikkate alınmıştır. Enfeksiyöz etken gelişimine etkili risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir.

Tüm değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows, sürüm 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Hastaların Özelliklerinin Tanımlanması

01.07.2019 ile 31.12.2024 tarihleri arasında Hematoloji ve Hematoloji KİT servislerinde yatarak tedavi gören, ishal kliniği mevcut olup 'Gastroenterit Etkenleri Multipleks PCR Paneli' tetkiki gönderilen, 18 yaş ve üzerindeki toplam 438 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların 105'i, çeşitli nedenlerle (mikst germ hücreli tümör, aplastik anemi, refrakter ITP, Evans sendromu, hemofagositik sendrom, POEMS sendromu, Castleman hastalığı, soğuk antikor tipli immün hemolitik anemi gibi hematolojik malignite olarak sınıflandırılmayan hastalıkların varlığı; sosyal nedenlerle yatış; tekrarlayan tetkikler; gaita mikroskopisi veya kültürün gönderilmemesi vb.) çalışma kapsamına dahil edilmemiştir. Sonuç olarak, 333 hastanın verileri analiz edilmiştir. Hastaların temel demografik ve hematolojik malignite özellikleri Tablo 6.1'de sunulmuştur.

Tablo 6.1. Hastaların Demografik ve Hematolojik Malignite Özellikleri

n=333	**Ortalama±SS**	**Ortanca (Min-Maks)**
Yaş (yıl)	54,71±15,09	58 (20-88)
	Grup	**f(%)**
Cinsiyet	Erkek	189(%56,8)
	Kadın	144(%43,2)
Hematolojik Malignite	Plazma hücreli hastalıklar	130(%39,0)
	AML	81(%24,3)
	NHL	56(%16,8)
	ALL	30(%9,0)
	MDS	20(%6,0)
	HL	8(%2,4)
	Kronik lösemi	6(%1,8)
	Miyeloproliferatif neoplaziler	2(%0,6)
Malignite Fazı	Remisyon	136(%40,8)
	Relaps	82(%24,6)
	Yeni tanı	70(%21,0)
	Refrakter	45(%13,6)
Aktif Kemoterapi	Var	294(%88,3)
Kemoterapi Ajanı (n=294)	Alkilleyici	203(%69,0)
	Antimetabolit	117(%39,8)
	Antrasiklin	46(%15,6)
	Monoklonal Antikor	40(%13,6)
	Epipodofilotoksinler	34(%11,6)
	İmmünmodülatör Ajan	30(%10,2)
	Proteazom inhibitörü	23(%7,8)
	BCL-2 inhibitörü	23(%7,8)
	Vinka Alkaloidleri	22(%7,5)
	Tirozin kinaz inhibitörü	14(%4,8)
Aktif Radyoterapi		25(%7,5)

Kısaltmalar: ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi, AML:Akut Myeloid Lösemi, HL:Hodgkin Lenfoma, MDS:Myelodisplastik Sendrom, NHL:Non-Hodgkin Lenfoma

Hastaların yaşları 20-88 arasında değişmekte olup ortalaması 54,71±15,09 olarak belirlenmiştir. Hastaların %56,8'i erkek, %43,2'si kadındır. Malignite dağılımları incelendiğinde, en sık görülen grubun plazma hücreli hastalıklar olduğu ve tüm olguların %39'unu (n=130) oluşturduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla AML %24,3 (n=81), NHL %16,8 (n=56), ALL %9,0 (n=30), MDS %6,0 (n=20), HL %2,4 (n=8), kronik lösemi %1,8 (n=6) ve miyeloproliferatif neoplaziler %0,6 (n=2) izlemiştir. Malignite fazlarında olguların %40,8'inin (n=136) remisyon döneminde olduğu saptanmıştır. Hastaların %24,6'sı (n=82) relaps, %21,0'ı (n=70) yeni tanı ve %13,6'sı (n=45) refrakter hastalık evresinde bulunmuştur.

Hastaların %88,3'ünün (n=294) aktif kemoterapi aldığı saptanmıştır. Bu hastalarda en sık kullanılan ajan grubunun alkilleyiciler (%69) olduğu belirlenmiştir. Bunu sırasıyla antimetabolitler (%39,8), antrasiklinler (%15,6), monoklonal antikorlar (%13,6), epipodofilotoksinler (%11,6), immünomodülatör ajanlar (%10,2), proteazom inhibitörleri (%7,8), BCL-2 inhibitörleri (%7,8), vinka alkaloidleri (%7,5) ve tirozin kinaz inhibitörleri (%4,8) izlemiştir. Ayrıca, hastaların %7,5'inin aktif radyoterapi aldığı saptanmıştır.

Tablo 6.2. Hastaların Ek Hastalıkları

Ek Hastalık	**f(%)**	
Diabetes Mellitus	67(%20,1)	
Hipertansiyon	108(%32,4)	
Hipotiroidi	45(%13,5)	
Kronik Akciğer Hastalığı	36(%10,8)	
Kronik Karaciğer Hastalığı	16(%4,8)	
Kronik Kalp Hastalığı	16(%4,8)	
Kronik Böbrek Hastalığı	42(%12,6)	
Hemodiyaliz	5(%1,5)	
Romatolojik Hastalık	11(%3,3)	
Ülseratif Kolit	3(%0,9)	
Crohn Hastalığı	1(%0,3)	
İrritabl Bağırsak Sendromu	4(%1,2)	
Gastrointestinal Sistem Malignitesi	5(%1,5)	
Diğer Solid Organ Malignitesi	23(%6,9)	
Solid Organ Transplantasyonu	1(%0,3)	
	Ortalama±SS	**Ortanca(Min-Maks)**
Charlson Komorbidite İndeksi	4,45±2,16	4 (2-14)

Hastalarda en sık görülen komorbiditelerin HT (%32,4; n=108) ve DM (%20,1; n=67) olduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla KBH (%12,6; n=42), hipotiroidi (%13,5; n=45), kronik akciğer hastalığı (%10,8; n=36), romatolojik hastalıklar (%3,3; n=11), kronik karaciğer hastalığı (%4,8; n=16), kronik kalp hastalığı (%4,8; n=16) izlemiştir. Daha düşük oranlarda ise GİS maligniteleri (%1,5; n=5), ülseratif kolit (%0,9; n=3), Crohn hastalığı (%0,3; n=1), İBS (%1,2; n=4), diğer solid organ (meme, tiroit, cilt, prostat, larinks ve endometrium) maligniteleri (%6,9; n=23) ve solid organ (böbrek) transplantasyonu (%0,3; n=1) saptanmıştır. Charlson Komorbidite İndeksi değerlendirildiğinde, ortalama skor 4,45±2,16 olarak, ortanca değer ise 4 (min: 2 – maks: 14) olarak belirlenmiştir.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 6.3'te sunulmuştur. 333 hastanın %67,0'ına (n=223) KİT yapılmış, %33,0'ına (n=110) ise yapılmamıştır. KİT uygulanan hastalar içerisinde otolog nakil %60,9 (n=136), allojenik akraba vericili nakil %27,4 (n=61) ve allojenik akraba dışı vericili nakil %11,7 (n=26) oranında izlenmiştir. KİT yapılan ve 100 gün içerisinde ishal gelişen 176 hastada nakil ile ishal arasındaki süre ortalama 12,59±18,87 gün, ortanca 6 gün (0–98) olarak saptanmıştır. KİT uygulananlarda önceki GİS GVHD öyküsü oranı %3,1 (n=7) olarak belirlenmiştir. Diğer GVHD tutulumları içerisinde en sık cilt (%6,3; n=14) izlenmiş, bunu karaciğer (%1,3; n=3) ve akciğer (%0,4; n=1) tutulumları takip etmiştir.

Son 3 ayda sistemik steroid kullanımı hastaların %53,2'sinde (n=177) mevcuttur. Maksimum metilprednizolon eşdeğeri doz ortalama 180,60±82,07 mg, ortanca 160 mg (16–500) olarak; steroid kullanım süresi ise ortalama 14,14±9,89 gün, ortanca 12 gün (7–90) olarak bulunmuştur.

İshal başlangıcında hastaların %70,3'ünde (n=234) nötropeni saptanmıştır. Nötropeni düzeyleri nötrofil sayısına göre; 1500–1000/mm³ ise hafif, 1000–500/mm³ ise orta, 500–100/mm³ ise ağır ve <100/mm³ ise derin olarak tanımlanmıştır. Nötropenisi olanlarda şiddet dağılımı hafif %7,3 (n=17), orta %11,1 (n=26), ağır %24,8 (n=58) ve derin %56,8 (n=133) şeklinde gözlenmiştir. Nötropeni süresi ortalama 8,67±15,14 gün, ortanca 4,5 gün (1–180) olarak belirlenmiştir.

Destek ve profilaksi uygulamaları değerlendirildiğinde, G-CSF kullanımı %64,0 (n=213) oranında saptanmıştır. PPI kullanımı tüm hastalarda (%100; n=333) mevcutken, enteral ürün kullanımı %36,9 (n=123) oranında kaydedilmiştir. PJP profilaksisi olarak TMP-SMX hastaların %66,1'inde (n=220) uygulanmıştır. TMP-SMX harici antibiyotik profilaksisi %6,6 (n=22) oranında (çoğunlukla kinolon/sefalosporin) verilmiştir. Antiviral profilaksi

%87,4 (n=291) oranında (asiklovir/valasiklovir) ve antifungal profilaksi %67,9 (n=226) oranında (başlıca azoller ve nadiren ekinokandinler) uygulanmıştır.

Son 3 ay içerisinde hastanede yatış öyküsü bulunanların oranı %54,4 (n=181) olarak saptanmıştır.

Tablo 6.3. Hastaların Klinik Özellikleri ve Profilaksi Durumları

(n=333)	**Grup**	**f(%)**
KİT Durumu	Yapılmış	223(%67,0)
	Yapılmamış	110(%33,0)
KİT Türü (n=223)	Otolog	136(%60,9)
	Allojenik Akraba	61(%27,4)
	Allojenik Akraba Dışı	26(%11,7)
	Ortalama±SS	**Ortanca (min-maks)**
KİT 100 Gün İçinde Yapıldı İse İshal İle Arasındaki Süre(gün) (n=176)	12,59±18,87	6 (0-98)
	Grup	**f(%)**
GİS GVHD (n=223)	Yok	216(%96,9)
	Var	7(%3,1)
Diğer GVHD (n=223)	Cilt	14(%6,3)
	Karaciğer	3(%1,3)
	Akciğer	1(%0,4)
Son 3 Ayda Sistemik Steroid Kullanımı	Yok	156(%46,8)
	Var	177(%53,2)
	Ortalama±SS	**Ortanca (min-maks)**
Maksimum Steroid Dozu (Metilprednizolon-mg)	180,60±82,07	160 (16-500)
Steroid Kullanım Süresi (gün)	14,14±9,89	12 (7-90)
	Grup	**f(%)**
İshal Başlangıcında Nötropeni	Yok	99(%29,7)
	Var	234(%70,3)
Nötropeni Düzeyi (n=234)	Hafif	17(%7,3)
	Orta	26(%11,1)
	Ağır	58(%24,8)
	Derin	133(%56,8)
	Ortalama±SS	**Ortanca (min-maks)**
Nötropeni Süresi	8,67±15,14	4,5 (1-180)
	Grup	**f(%)**
GCSF Kullanımı	Yok	213(%64,0)
	Var	120(%36,0)
PPİ Kullanımı	Yok	-
	Var	333(%100)
Enteral Ürün Kullanımı	Yok	210(%63,1)
	Var	123(%36,9)
PJP Profilaksisi	Yok	113(%33,9)
	TMP-SMX	220(%66,1)
TMP-SMX Harici Antibiyotik Profilaksisi	Yok	311(%93,4)
	Kinolon/Sefalosporin	22(%6,6)
Antiviral Profilaksi	Yok	42(%12,6)
	Asiklovir/Valasiklovir	291(%87,4)
Antifungal Profilaksi	Yok	107(%32,1)
	Azol/Ekinokandin	226(%67,9)
Son 3 Ayda Hastanede Yatış Öyküsü	Yok	152(%45,6)
	Var	181(%54,4)

Kısaltmalar: GCSF:Granülosit Stimüle Edici Faktör, GİS:Gastrointestinal Sistem, GVHD:Graft Versus Host Hastalığı, KİT:Kemik İliği Transplantasyonu, PPİ:Proton Pompa İnhibitörü, PJP:*Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi, TMP-SMX:Trimetoprim Sulfametoksazol

Tablo 6.4. Hastaların Antibiyotik Kullanım Özellikleri ve Ek Enfektif Odak Durumları

n=333	**Grup**	**f(%)**
İshal Geliştiği Anda Antibiyotik Kullanımı	Yok	102(%30,6)
	Var	231(%69,4)
Antibiyotik Adı (n=231)	Sefalosporin	7(%3,0)
	Florokinolon	32(%13,9)
	Ampisilin Sulbaktam	9(%3,9)
	Piperasilin Tazobaktam	107(%46,3)
	Karbapenem	103(%44,6)
	Aminoglikozit	4(%1,7)
	Teikoplanin	115(%49,8)
	Vankomisin	4(%1,7)
	Daptomisin	19(%8,2)
	Fosfomisin	23(%10,0)
	Polimiksin	8(%3,5)
	Tigesiklin	20(%8,7)
	Klindamisin	1(%0,4)
	TMP-SMX	2(%0,9)
Febril Nötropeni	Yok	166(%49,9)
	Var	167(%50,1)
İshal İle Eş Zamanlı Ek Enfektif Odak	Yok	169(%50,8)
	İntraabdominal odak	58(%17,4)
	Abdomen dışı odak	106(%31,8)
	Ortalama±SS	**Ortanca (Min-Maks)**
İlk Antibiyotik Dozu İle İshal Arasındaki Süre (gün) (n=231)	5,68 ± 5,04	4 (1–26)
	Grup	**f(%)**
İshal Anında Antibiyotik Kullanımı Olmayanlarda Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı (n=102)	Yok	72(%70,6)
	Var	30(%29,4)

Kısaltmalar: TMP-SMX:Trimetoprim Sulfametoksazol

Hastaların antibiyotik kullanım durumları değerlendirildiğinde, ishal geliştiği anda olguların %69,4'ünde (n=231) antibiyotik kullanımı mevcutken, %30,6'sında (n=102) antibiyotik kullanılmadığı saptanmıştır. Antibiyotik kullanan 231 hastada en sık tercih edilen ajanlar piperasilin-tazobaktam (%46,3; n=107), karbapenem (%44,6; n=103) ve teikoplanin (%49,8; n=115) olmuştur.

Hastaların %50,1'inde (n=167) febril nötropeni mevcutken, %49,9'unda (n=166) febril nötropeni gözlenmemiştir. İshal ile eş zamanlı ek enfektif odak varlığı değerlendirildiğinde,

olguların %49,2'sinde (n=164) ek odak saptanmış, %50,8'inde (n=169) ise bulunmamıştır. Ek enfektif odakların %17,4'ünü (n=58) intraabdominal odaklar, %31,8'ini (n=106) ise abdomen dışı odaklar oluşturmuştur.

İshal anında antibiyotik kullanımı olan 231 hastada ishal gelişimi ile ilk antibiyotik dozu arasındaki süre ortalama 5,68±5,04 gün, ortanca 4 gün (1–26) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, ishal anında antibiyotik kullanmayan 102 hastanın son 3 ay içerisindeki tedaviöyküleri incelendiğinde, %29,4'ünde (n=30) antibiyotik kullanımı olduğu, %70,6'sında (n=72) ise antibiyotik kullanım öyküsü bulunmadığı saptanmıştır.

Tablo 6.5. Hastaların İshal Özellikleri ve Eşlik Eden Semptomları

n=333	**Ortalama±SS**	**Ortanca (min-maks)**
İshal Süresi (gün)	4,26±3,58	3 (1-33)
Maksimum İshal Sıklığı (24 saatte)	5,75±3,55	5 (2-30)
Yatış Günü İle İshal Arasındaki Süre (gün)	12,56±10,62	11 (0-95)
	f(%)	
İshalde Su	327(%98,2)	
İshalde Kan	3(%0,9)	
İshalde Mukus	21(%6,3)	
Ateş	163(%48,9)	
Karın Ağrısı	80(%24,0)	
Bulantı	185(%55,6)	
Kusma	54(%16,2)	

Hastalarda ortalama ishal süresi 4,26±3,58 gün olup, ortanca süre 3 gün (1–33) olarak saptanmıştır. Maksimum ishal sıklığı günde ortalama 5,75±3,55 kez, ortanca 5 kez (2–30) olarak belirlenmiştir. Yatış günü ile ishal başlangıcı arasındaki süre ise ortalama 12,56±10,62 gün, ortanca 11 gün (0–95) olarak bulunmuştur.

Semptomların dağılımı incelendiğinde, olguların %98,2'sinde (n=327) sulu ishal görüldüğü belirlenmiştir. İshalde kan varlığı %0,9 (n=3), mukus varlığı ise %6,3 (n=21) oranında saptanmıştır. Hastaların %48,9'unda (n=163) ateş, %24,0'ında (n=80) karın ağrısı, %55,6'sında (n=185) bulantı ve %16,2'sinde (n=54) kusma eşlik eden semptomlar olarak kaydedilmiştir.

Görüntüleme ve endo-kolonoskopi bulguları Tablo 6.6'da sunulmuştur. Hastaların %52,6'sına (n=175) herhangi bir görüntüleme yapılmazken, %25,5'ine (n=85) USG ve %21,9'una (n=73) BT uygulanmıştır. Görüntüleme yapılan 158 hastada bulgular incelendiğinde, %66,5'inde (n=105) normal bulgular, %33,5'inde (n=53) ise bağırsaklarda ödem, duvar kalınlığı artışı ve inflamasyon dolayısı ile nötropenik enterokolit bulguları saptanmıştır. Endo-kolonoskopi yapılma oranı %12,0 (n=40) olup yapılan hastalarda bulgular incelendiğinde, %7,5'inde (n=3) normal sonuç, %85,0'inde (n=34) hiperemik ve ödemli mukozal görünüm, %17,5'inde (n=7) ise ülseratif alanlar gözlenmiştir. Biyopsi sonucu elde edilen 40 olguda, %12,5'inde (n=5) normal histopatoloji, %70,0'ında (n=28) grade 1–2 GVHD, %12,5'inde (n=5) grade 3–4 GVHD ve %5,0'ında (n=2) CMV koliti saptanmıştır.

Tablo 6.6. Görüntüleme ve Endo-kolonoskopi Bulguları

	Grup	**f(%)**
Görüntüleme(n=333)	Yok	175(%52,6)
	USG	85(%25,5)
	BT	73(%21,9)
Görüntüleme Sonucu (n=158)	Normal	105(%66,5)
	Ödemli,duvar kalınlığı artmış,inflame bağırsak	53(%33,5)
Nötropenik Enterokolit (n=158)	Yok	105(%66,5)
	Var	53(%33,5)
Endo-kolonoskopi	Yok	293(%88,0)
	Var	40(%12,0)
Endo-kolonoskopi Sonucu (n=40)	Normal	3(%7,5)
	Hiperemik ve ödemli mukoza	34(%85,0)
	Ülsere alanlar	7(%17,5)
Biyopsi Sonucu (n=40)	Normal	5(%12,5)
	Grade 1-2 GVHD	28(%70,0)
	Grade 3-4 GVHD	5(%12,5)
	CMV koliti	2(%5,0)

Kısaltmalar: BT:Bilgisayarlı Tomografi, CMV:Sitomegalovirüs, GVHD:Graft Versus Host Hastalığı, USG:Ultrasonografi

Tablo 6.7. Hastalarda Komplikasyon Gelişme Durumları ve Dağılımları

n=333	**Grup**	**f(%)**
Komplikasyon	Yok	274(%82,3)
	Var	59(%17,7)
Akut Böbrek Yetmezliği		54(%16,2)
Toksik Megakolon		-
Kolon Perforasyonu		1(%0,3)
İleus		4(%1,2)
Cerrahi Gerekliliği		2(%0,6)
Yoğun Bakım İhtiyacı		10(%3,0)
30 Günlük Mortalite	Yok	320(%96,1)
	Var	13(%3,9)
Mortalite Nedeni (n=13)	Septik Şok	9(%69,2)
	Hemorajik şok	2(%15,4)
	Miyokard İnfarktüsü	1(%7,7)
	Tümör Lizis Sendromu	1(%7,7)
Gastroenterite Atfedilen Mortalite (n=13)	Yok	13(%100)
	Var	-

Hastaların %17,7'sinde (n=59) komplikasyon geliştiği belirlenmiştir. Komplikasyonlar içerisinde en sık gözlenen tablo akut böbrek yetmezliği (%16,2; n=54) olmuştur. Bunu sırasıyla yoğun bakım ihtiyacı %3,0 (n=10), ileus %1,2 (n=4), cerrahi gerekliliği %0,6 (n=2) ve kolon perforasyonu %0,3 (n=1) izlemiştir. Cerrahi gereklilik gösteren iki olgudan birinin apandisit, diğerinin ise kolon perforasyonu nedeniyle opere edildiği saptanmıştır. Toksik megakolon saptanmamıştır.

30 günlük mortalite oranı tüm grup içinde %3,9 (n=13) olarak bulunmuştur. Mortalite nedenlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık ölüm sebebi septik şok (%69,2; n=9) olmuştur. Bunu hemorajik şok (%15,4; n=2), miyokard infarktüsü (%7,7; n=1) ve tümör lizis sendromu (%7,7; n=1) takip etmiştir. Ölümle sonuçlanan olguların hiçbirinde mortalitenin doğrudan gastroenterite atfedilmediği belirlenmiştir.

Tablo 6.8. Hastaların Elektrolit ve CMV DNA PCR Bulguları

n=333	**Ortalama±SS**	**Ortanca (min-maks)**
Sodyum (mmol/L)	136.50±4.46	137 (122-160)
Potasyum (mmol/L)	3.69±0.57	3.70 (1.8-5.7)
Kalsiyum (mmol/L)	8.25±0.81	8.3 (6.1-12.4)
Fosfor (mmol/L)	3.20±1.28	3.13 (0.66-8.89)
Magnezyum (mmol/L)	1.86±0.33	1.85 (0.81-3.04)
İshal başlangıcında CMV DNA PCR (IU/ml)	123.90±581.25	0 (0-6324)

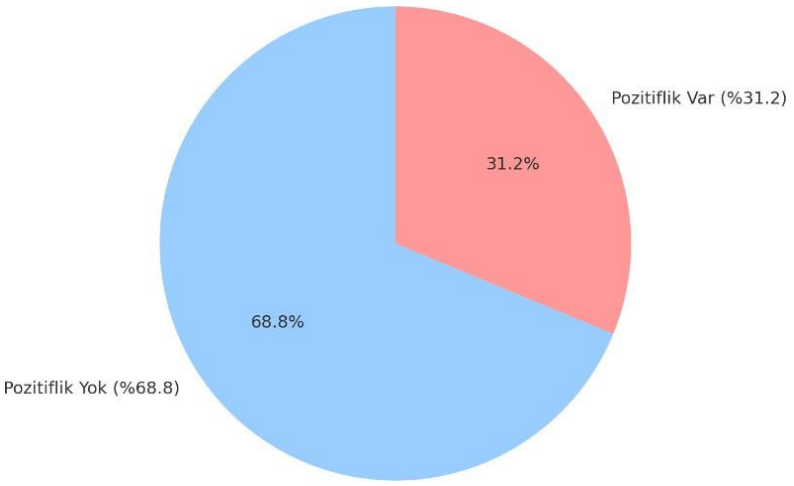
Kısaltmalar: CMV:Sitomegalovirüs, DNA:Deoksiribonükleik Asit, PCR:Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Hastaların %76,3'ünde (n=254) CMV DNA PCR negatif, %23,7'sinde (n=79) ise pozitif bulunmuştur. En sık saptanan elektrolit bozukluğu hipokalsemi olup hastaların %63,1'inde (n=210) belirlenmiştir. Bunu sırasıyla hiponatremi %36,0 (n=120), hipokalemi %31,2 (n=104), hipofosfatemi %30,3 (n=101) ve hipomagnezemi %17,4 (n=58) izlemiştir.

6.2. Hastaların Gaita Tetkik Sonuçları

Gaita tetkik sonuçları Tablo 6.9'da sunulmuştur. Hastaların gaita mikroskopisinde eritrosit %4,2 (n=14), lökosit ise %18,3 (n=61) oranında saptanmıştır. Gaita mikroskopisinde parazit bakılan 56 olgunun %92,8'inde (n=55) negatif sonuç elde edilirken, %1,8'inde (n=1) Giardia kisti/trofozoidi gösterilmiştir. *C. difficile* PCR testi yapılan 104 olgunun %95,2'si (n=99) negatif, %4,8'i (n=5) pozitif olarak belirlenmiştir. GEP'te *C.difficile* toksin A-B pozitifliği olan 20 hastanın 12'sinden PCR gönderilmemiş, 8'inden gönderilmiş; 5'i pozitif sonuçlanmış, 3'ü negatif sonuçlanmıştır. Gaita kültüründe normal enterik flora(NEF) %75,4 (n=251), bozulmuş enterik flora(BEF) %24,0 (n=80) oranında saptanmış, *Salmonella spp.* üremesi ise %0,6 (n=2) oranında izlenmiştir. GEP'te *Salmonella* spp. pozitifliği saptanan 8 hastanın sadece 2'sinin gaita kültüründe *Salmonella* spp. üremiş, 5'i NEF, 1'i BEF olarak sonuçlanmıştır.

Hastalardan gönderilen GEP'lerin %31,2'sinde (n=104) pozitiflik saptanırken, %68,8'inde (n=229) etken saptanamamıştır. GEP'teki pozitiflik durumuna ilişkin dağılım Şekil 6.1'de sunulmaktadır. Panel pozitif olguların %82,7'sinde (n=86) tek etken, %13,5'inde (n=14) iki etken, %2,9'unda (n=3) üç etken ve %0,9'unda (n=1) dört etken pozitifliği gözlenmiştir. Gastroenterit panelinin sonuçlanma süresi ortalama 0,78±0,92 gün, ortanca 1 gün (0–5) olarak bulunmuştur.



Şekil 6.1. GEP ile Pozitiflik Saptama Oranı

Tablo 6.9. Gaita Mikroskobisi, Gaita Kültürü ve Gastroenterit Panel Bulguları

n=333	**Grup**	**f(%)**
Gaita Mikroskopisinde Eritrosit	Yok	319(%95,8)
	Var	14(%4,2)
Gaita Mikroskopisinde Lökosit	Yok	271(%81,7)
	Var	61(%18,3)
Gaita Mikroskopisinde Parazit (n=56)	Negatif	55(%92,8)
	Pozitif	1(%1,8)
***C.Difficile* PCR** (n=104)	Negatif	99(%95,2)
	Pozitif	5(%4,8)
Gaita Kültürü	Normal enterik flora	251(%75,4)
	Bozulmuş enterik flora	80(%24,0)
	Salmonella spp.	2(%0,6)
GEP'te Pozitiflik	Yok	229(%68,8)
	Var	104(%31,2)
GEP'teki Pozitif Etken Sayısı (n=104)	1	86(%82,7)
	2	14(%13,5)
	3	3(%2,9)
	4	1(%0,9)
	Ortalama±SS	**Ortanca (min-maks)**
GEP Sonuçlanma Süresi (gün)	0,78±0,92	1 (0-5)

Kısaltmalar: GEP: Gastroenterit Panel, PCR:Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Gastroenterit panelde pozitiflik saptanan 104 olgunun değerlendirilmesi sonucunda etkenlerin %86,6'sı bakteriyel, %8,7'si viral ve %4,7'si paraziter olarak belirlenmiştir. Etkenlerin ayrıntılı dağılımları Tablo 6.10'da sunulmuştur.

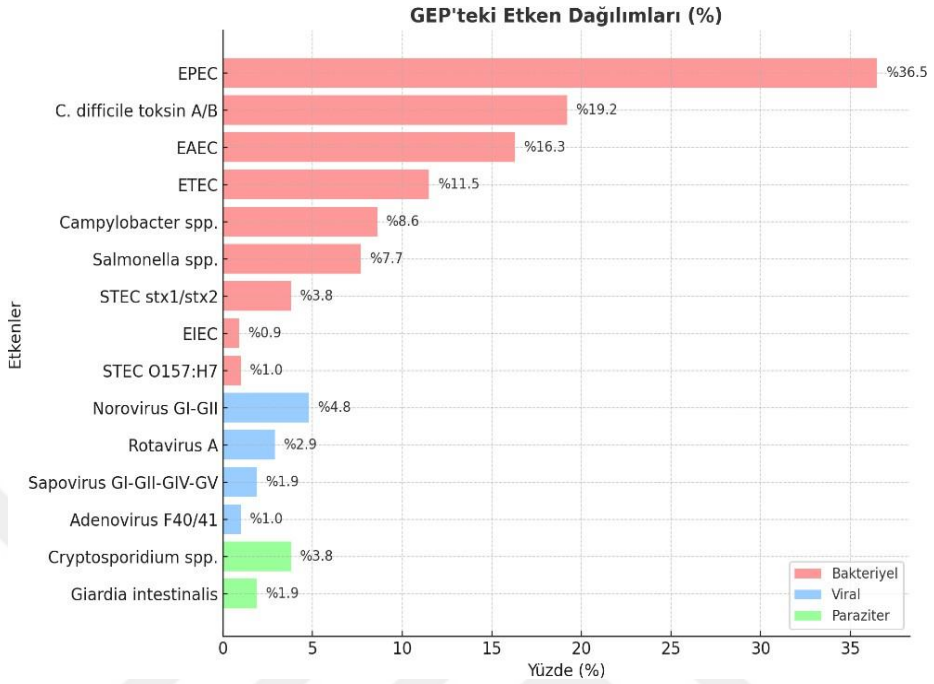
Tablo 6.10. Gastroenterit Panel Pozitifliği Olan Hastalarda Etken Dağılımları

n=104	**Grup**	**f(%)**
Bakteriyel Etkenler	Enteropatojenik *Escherichia coli*	38(%36,5)
	Clostridioides difficile toksin A/B	20(%19,2)
	Enteroagregatif *Escherichia coli*	17(%16,3)
	Enterotoksijenik *Escherichia coli*	12(%11,5)
	Campylobacter spp.	9(%8,6)
	Salmonella spp.	8(%7,7)
	Shiga-toksin üreten *Escherichia coli* (stx1/stx2)	4(%3,8)
	Shiga-toksin üreten *Escherichia coli* (O157:H7)	1(%1)
	Enteroinvaziv *Escherichia coli*	1(%0,9)
	Plesiomonas shigelloides	-
	Vibrio cholerae	-
	Vibrio parahaemolyticus	-
	Vibrio vulnificus	-
	Yersinia enterocolitica	-
Viral Etkenler	Norovirus GI-GII	5(%4,8)
	Rotavirus A	3(%2,9)
	Sapovirus GI-GII-GIV-GV	2(%1,9)
	Adenovirus F40-41	1(%1)
	Astrovirus	-
Paraziter Etkenler	*Cryptosporidium* spp.	4(%3,8)
	Giardia intestinalis	2(%1,9)
	Entamoeba histolytica	-
	Cyclospora cayetanensis	-

Bakteriyel ajanlardan EPEC (%36,5; n=38) ilk sırada yer almıştır. Bunu *Clostridioides difficile* toksin A/B (%19,2; n=20) ve EAEC (%16,3; n=17) izlemiştir. Daha düşük oranlarda *Campylobacter* spp. (%8,6; n=9), *Salmonella* spp. (%7,7; n=8), STEC (stx1/stx2) (%3,8; n=4), ETEC (%11,5; n=12), EIEC (%0,9; n=1) ve STEC O157:H7 (%1; n=1) saptanmıştır. *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus* ve *Yersinia enterocolitica*'ya rastlanmamıştır.

Viral etkenler arasında en sık Norovirus GI–GII (%4,8; n=5) görülmüş olup, bunu Rotavirus A (%2,9; n=3), Sapovirus GI–GII–GIV–GV (%1,9; n=2) ve Adenovirus F40/41 (%1; n=1) takip etmiştir. Astrovirus'a rastlanmamıştır.

Paraziter etkenler içerisinde ise *Cryptosporidium* spp. (%3,8; n=4) ve *Giardia intestinalis* (%1,9; n=2) tespit edilmiş, *Cyclospora cayetanensis* ve *Entamoeba histolytica* saptanmamıştır. Etken dağılımlarının şematik gösterimi Şekil 6.2'de sunulmuştur.



Şekil 6.2. GEP'teki Etken Dağılımları

Tablo 6.11'de antimikrobiyal tedavi özellikleri ve GEP negatif saptanan hastalardaki ishal nedenleri sunulmuştur. Ampirik antimikrobiyal tedavi, 333 hastanın 270'ine (%81,1) başlanmış olup, 63 hastada (%18,9) başlanmamıştır. Başlanan tedaviler arasında en sık tercih edilen ajan metronidazol (%79,6; n=265) olmuştur. Bunu sırasıyla oral vankomisin (%1,2; n=4) ve siprofloksasin (%0,3; n=1) izlemiştir. Ampirik tedavi başlanan 270 hastanın 84'ünde (%31,1) GEP pozitifliği saptanırken, 186 hastada (%68,9) GEP negatif bulunmuştur. Etken saptanan 104 hastanın 84'ünde (%80,8) ampirik tedavi başlanmış, 20'sinde (%19,2) ise başlanmamıştır. Belirlenen etkenlere göre başlanan ampirik tedavinin uygunluğu değerlendirildiğinde, 84 olgunun 64'ünde (%76,2) tedavinin etkin olmadığı, yalnızca 20'sinde (%23,8) etkin olduğu belirlenmiştir.

Ampirik tedavi başlanan; etken saptanmayan veya başlanan tedavinin etkin olmadığı etken saptanan 248 hastada ampirik tedavinin kesilme durumu incelendiğinde, 201'inde (%81,0) tedaviye devam edildiği, 47'sinde (%19,0) ise tedavinin sonlandırıldığı görülmüştür. Tedavinin kesilmeme nedenleri arasında intrabdominal enfeksiyon varlığı (%24,9; n=50) ve ishalin devam etmesi (%26,9; n=54) saptanmış olup çoğunluğunda (%48,3; n=97) neden belirlenememiştir.

GEP sonucuna göre etken saptanan 104 hastanın 80'ine (%76,9) etkene yönelik tedavi verilmiş, 24'üne (%23,1) ise verilmemiştir. Tedavi süresi değerlendirildiğinde (n=284), ortalama süre 9,37±3,48 gün, ortanca 10 gün (1 – 22) olarak hesaplanmıştır.

GEP ile etken saptanmayan 229 hastada ishal nedenleri incelendiğinde, olguların 164'ünde (%71,6) neden tanımlanamamış, 31'inde (%13,5) GVHD, 32'sinde (%14,0) nötropenik enterokolit ve 2'sinde (%0,9) CMV koliti sorumlu tutulmuştur.

Tablo 6.11. Antimikrobiyal Tedavi Özellikleri ve GEP'te Etken Saptanamayan Hastalarda İshal Nedenleri

	Grup	**f(%)**
Ampirik Antimikrobiyal Tedavi (n=333)	Başlanmamış	63(%18,9)
	Metronidazol	265(%79,6)
	Siprofloksasin	1(%0,3)
	Oral Vankomisin	4(%1,2)
Ampirik Antimikrobiyal Başlanan Hastalarda GEP Pozitifliği (n=270)	Yok	186(%68,9)
	Var	84(%31,1)
Etken Saptananlarda Ampirik Antimikrobiyal (n=104)	Yok	20(%19,2)
	Var	84(%80,8)
Belirlenen Etken Ampirik Antimikrobiyal Tedaviye Etkin Mi? (n=84)	Hayır	64(%76,2)
	Evet	20(%23,8)
GEP Negatif Gelince Veya Etkin Olmadığı Etken Saptanınca Ampirik Antimikrobiyal Kesilmiş Mi?(n=248)	Hayır	201(%81,0)
	Evet	47(%19,0)
Kesilmeme Sebebi(n=201)	İntraabdominal Enfeksiyon Varlığı	50(%24,9)
	İshal Devamı	54(%26,9)
	Bilinmiyor	97(%48,3)
GEP Sonucuna Göre Etkene Yönelik Tedavi (n=104)	Verilmemiş	24(%23,1)
	Verilmiş	80(%76,9)
	Ortalama±SS	**Ortanca (min-maks)**
Tedavi Süresi (gün) (n=284)	9,37±3,48	10 (1-22)
	Grup	**f(%)**
GEP İle Etken Saptanmadı İse İshal Nedeni (n=229)	Tanımlanmamış	164(%71,6)
	GVHD	31(%13,5)
	Nötropenik Enterokolit	32(%14,0)
	CMV Koliti	2(%0,9)

Kısaltmalar: CMV:Sitomegalovirüs, GEP:Gastroenterit Panel, GVHD:Graft Versus Host Hastalığı

6.3. Enfeksiyöz Etken Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 6.12. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Demografik ve Hematoloji Malignite Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**	**Test istatistiği**	**p**
Yaş (yıl)		53,43±15,43 57 (20-88)	57,54±13,96 59 (20-83)	U=10124,0	**0,028[b]**
	Grup	**f(%)**			
Cinsiyet	Erkek	128(%55,9)	61(%58,7)	χ^2 =0,222	0,638[c]
	Kadın	101(%44,1)	43(%41,3)		
Hematolojik Malignite	Plazma hücreli hastalıklar	83(%36,2)	47(45,2)	χ^2 =11,715	0,089[c]
	AML	66(%28,8)	15(%14,4)		
	NHL	38(%16,6)	18(%17,3)		
	ALL	21(%9,2)	9(%8,7)		
	MDS	11(%4,8)	9(%8,7)		
	HL	5(%2,2)	3(%2,9)		
	Kronik lösemi	3(%1,3)	3(%2,9)		
	Miyeloproliferatif neoplaziler	2(%0,9)	0(%0)		
Malignite Fazı	Yeni tanı	47(%20,5)	23(%22,1)	χ^2 =2,732	0,435[c]
	Remisyon	99(%43,2)	37(%35,6)		
	Refrakter	27(11,8)	18(%17,3)		
	Relaps	56(%24,5)	26(%25,0)		
Aktif Kemoterapi	Yok	24(%10,5)	15(%14,4)	χ^2 =1,075	0,300[c]
	Var	205(%89,5)	89(%85,6)		
Alkilleyici	Yok	61(%29,8)	30(%33,7)	χ^2 =0,453	0,501[c]
	Var	144(%70,2)	59(%66,3)		
Antimetabolit	Yok	121(%59,0)	56(%62,9)	χ^2 =0,393	0,531[c]
	Var	84(%41,0)	33(%37,1)		
Antrasiklin	Yok	172(%83,9)	76(%85,4)	χ^2 =0,105	0,746[c]
	Var	33(%16,1)	13(%14,6)		
Monoklonal Antikor	Yok	185(%90,2)	69(%77,5)	χ^2 =8,537	**0,003[c]**
	Var	20(%9,8)	20(%22,5)		
Epipodofilotoksinler	Yok	184(%89,8)	76(%85,4)	χ^2 =1,155	0,283[c]
	Var	21(%10,2)	13(%14,6)		
İmmünmodülatör Ajan	Yok	188(%91,7)	76(%85,4)	χ^2 =2,700	0,100[c]
	Var	17(%8,3)	13(%14,6)		
Proteazom inhibitörü	Yok	195(%95,1)	76(%85,4)	χ^2 =8,145	**0,004[c]**
	Var	10(%4,9)	13(%14,6)		
BCL-2 inhibitörü	Yok	191(%93,2)	80(%89,9)	χ^2 =0,928	0,335[c]
	Var	14(%6,8)	9(%10,1)		
Vinka Alkaloidleri	Yok	195(%95,1)	77(%86,5)	χ^2 =6,638	**0,010[c]**
	Var	10(%4,9)	12(%13,5)		
Tirozin kinaz inhibitörü	Yok	194(%94,6)	86(%96,6)	χ^2 =0,545	0,564[c]
	Var	11(%5,4)	3(%3,4)		
Aktif Radyoterapi	Yok	206(%90,0)	102(%98,1)	χ^2 =6,792	**0,009[c]**
	Var	23(%10,0)	2(%1,9)		

α: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Mann-Whitney U testi, c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Enfeksiyöz etken saptanan olguların yaş ortalaması, etken saptanmayan gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur **(p=0,028)**. Cinsiyet dağılımı, hematolojik malignite alt tipleri ve malignite fazı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tedaviye ilişkin değişkenler incelendiğinde, monoklonal antikor kullanan hastalarda enfeksiyöz etken görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur **(p=0,003)**. Benzer şekilde proteazom inhibitörü **(p=0,004)** ve vinka alkaloidleri **(p=0,010)** kullanan olgularda da enfeksiyöz etken saptanma oranı anlamlı düzeyde artmıştır. Öte yandan aktif radyoterapi alanlarda enfeksiyöz etken görülme sıklığı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır **(p=0,009)**. Diğer tedavi ajanları ve kemoterapi sınıfları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 6.13. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Ek Hastalıklarının Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**	**Test istatistiği**	**p**
Charlson Komorbidite İndeksi		4,34±2,16 4 (2-14)	4,68±2,14 4 (2-13)	U=10698,5	0,132 [b]
	Grup	**f(%)**			
Diabetes Mellitus	Yok	180(%78,6)	86(%82,7)	χ^2 =0,744	0,388[c]
	Var	49(%21,4)	18(%17,3)		
Hipertansiyon	Yok	155(67,7)	70(%67,3)	χ^2 =0,005	0,946[c]
	Var	74(%32,3)	34(%32,7)		
Hipotiroidi	Yok	198(%86,5)	90(%86,5)	χ^2 =0,000	1,000[c]
	Var	31(%13,5)	14(%13,5)		
Kronik Akciğer Hastalığı	Yok	206(%90,0)	91(%87,5)	χ^2 =0,448	0,507[c]
	Var	23(%10,0)	13(%12,5)		
Kronik Karaciğer Hastalığı	Yok	215(%93,9)	102(%98,1)	χ^2 =2,746	0,164[c]
	Var	14(%6,1)	2(%1,9)		
Kronik Kalp Hastalığı	Yok	221(%96,5)	96(%92,3)	χ^2 =2,757	0,105[c]
	Var	8(%3,5)	8(%7,7)		
Kronik Böbrek Hastalığı	Yok	201(%87,8)	90(%86,5)	χ^2 =0,099	0,753[c]
	Var	28(%12,2)	14(%13,5)		
Hemodiyaliz	Yok	225(%98,3)	103(%99,0)	χ^2 =2,298	1,000[c]
	Var	4(%1,7)	1(%1,0)		
Romatolojik Hastalık	Yok	222(%96,9)	100(%96,2)	χ^2 =0,140	0,745[c]
	Var	7(%3,1)	4(%3,8)		
Ülseratif Kolit	Yok	226(%98,7)	104(%100,0)	χ^2 =1,375	0,555[c]
	Var	3(%1,3)	0(%0)		
Crohn Hastalığı	Yok	228(%99,6)	104(%100,0)	χ^2 =0,456	1,000[c]
	Var	1(%0,4)	0(%0)		
İrritabl Bağırsak Sendromu	Yok	227(%99,1)	102(%98,1)	χ^2 =0,664	0,592[c]
	Var	2(%0,9)	2(%1,9)		
GİS Malignitesi	Yok	226(%98,7)	102(%98,1)	χ^2 =0,182	0,649[c]
	Var	3(%1,3)	2(%1,9)		
Diğer Solid Organ Malignitesi	Yok	210(%91,7)	100(%96,2)	χ^2 =2,203	0,138[c]
	Var	19(%8,3)	4(%3,8)		

b: Mann-Whitney U testi, c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Etken saptanma durumuna göre hastaların ek hastalıkları Tablo 6.13'te sunulmuştur. Enfeksiyöz etken saptanan ve saptanmayan hastalar arasında Charlson Komorbidite İndeksi skorları ile eşlik eden hastalıkların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 6.14. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)	**Test istatistiği**	**p**
	Grup	**f(%)**			
KİT Durumu	Yapılmamış	69(%30,1)	41(%39,4)	χ^2 =2,792	0,095[c]
	Yapılmış	160(%69,9)	63(%60,6)		
KİT Türü	Otolog	91(%56,9)	45(%71,4)	χ^2 =4,735	0,094[c]
	Allojenik akraba	50(%31,2)	11(%17,5)		
	Allojenik akraba dışı	19(%11,9)	7(%11,1)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**		
KİT 100 gün içinde yapıldı ise ishal ile arasındaki süre(gün)		11,69±16,32 6 (0-95)	15,37±25,23 5 (2-98)	U=2542,5	0,273[b]
	Grup	**f(%)**			
GİS GVHD	Yok	226(%98,7)	100(%96,2)	χ^2 =2,235	0,211[c]
	Var	3(%1,3)	4(%3,8)		
Son 3 Ayda Sistemik Steroid Kullanımı	Yok	126(%55,0)	30(%28,8)	χ^2 =19,679	**<0.001[c]**
	Var	103(%45,0)	74(%71,2)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**		
Maksimum steroid dozu (metilprednizolon-mg)		187,83±83,06 160 (40-500)	170,55±80,13 130 (16-260)	U=3391.5	0.186 [b]
Steroid kullanım süresi (gün)		12,45±7,38 12 (4-42)	16,49±12,24 12 (4-90)	U=2924,0	**0,008[b]**
	Grup	**f(%)**			
İshal başlangıcında nötropeni	Yok	59(%25,8)	40(%38,5)	χ^2 =5,519	**0,019[c]**
	Var	170(%74,2)	64(%61,5)		
Nötropeni düzeyi	Hafif	8(%4,7)	9(%14,1)	χ^2 =10,814	**0.013 [c]**
	Orta	21(%12,4)	5(%7,8)		
	Ağır	37(%21,8)	21(%32,8)		
	Derin	104(%61,2)	29(%45,3)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**		
Nötropeni süresi		9,36±17,05 5 (1-180)	6,83±7,95 4 (1-42)	U=4845,0	0.194 [b]
	Grup	**f(%)**			
GCSF kullanımı	Yok	145(%63,3)	68(%65,4)	χ^2 =0,132	0,716[c]
	Var	84(%36,7)	36(%34,6)		
Enteral ürün kullanımı	Yok	134(%58,5)	76(%73,1)	χ^2 =6,510	**0.011 [c]**
	Var	95(%41,5)	28(%26,9)		
PJP profilaksisi	Yok	74(%32,3)	39(%37,5)	χ^2 =0,858	0,354[c]
	TMP-SMX	155(%67,7)	65(%62,3)		
TMP-SMX harici antibiyotik profilaksisi	Yok	210(%91,7)	101(%97,1)	χ^2 =3,395	0,065[c]
	Var	19(%8,3)	3(%2,9)		
Antiviral profilaksi	Yok	26(%11,4)	16(%15,4)	χ^2 =1,054	0,305[c]
	Var	203(%88,6)	88(%84,6)		

Tablo 6.14. (Devamı) Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)	**Test istatistiği**	**p**
	Grup	**f(%)**			
Antifungal profilaksi	Yok	62(%27,1)	45(%43,3)	χ^2 =8,602	**0.003** [c]
	Var	167(%72,9)	59(%56,7)		
Son 3 ayda hastanede yatış öyküsü	Yok	110(%48,0)	42(%40,4)	χ^2 =1,687	0,194[c]
	Var	119(%52,0)	62(%59,6)		

b: Mann-Whitney U testi, c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Etken saptanma durumuna göre hastaların klinik özellikleri Tablo 6.14'te sunulmuştur. Enfeksiyöz etken saptanan olgularda son 3 ayda sistemik steroid kullanımı anlamlı olarak daha yüksek **(p<0,001)** ve steroid kullanım süresi de daha uzun saptanmıştır **(p=0,008)**. İshal başlangıcında nötropeni varlığı etken saptanan grupta daha düşüktür **(p=0,019)**; ayrıca nötropeni şiddetinin dağılımı gruplar arasında farklılık göstermiştir **(p=0,013)**. Enfeksiyöz etken saptanan olgularda ağır nötropeni oranı daha yüksek, derin nötropeni oranı ise daha düşük izlenmiştir. Enteral ürün kullanımı etken saptanmayan olgularda daha yüksek oranda izlenmiştir **(p=0,011).** Antifungal profilaksi kullanımının dağılımı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş; etken saptananlarda daha düşük bulunmuştur **(p=0,003)**.

Bu özelliklerin dışında KİT durumu, KİT türü, KİT–ishal arası süre, GİS GVHD varlığı, maksimum steroid dozu, nötropeni süresi, G-CSF kullanımı, PJP profilaksisi, TMP-SMX dışı antibiyotik ve antiviral profilaksi kullanımı ile son 3 ayda hastanede yatış öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tümü p>0,05).

Etken saptanma durumuna göre hastaların antibiyotik kullanım özellikleri Tablo 6.15'te sunulmuştur. İshal geliştiğinde antibiyotik kullanım sıklığının etken saptanmayan grupta daha yüksek olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptanmıştır (etken saptanmayan %73,4; etken saptanan %60,6; **p=0,019**). Kullanılan antibiyotik türleri ve ilk antibiyotik dozu ile ishal arasındaki süre yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Febril nötropeni varlığı etken saptanmayan grupta daha yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (etken saptanmayan %60,6; etken saptanan %45,2; **p=0,009**). Son olarak, ishal ile eş zamanlı ek enfektif odak varlığı ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı açısından da etken saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 6.15. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Antibiyotik Kullanım Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)	**Test istatistiği**	**p**
	Grup	**f(%)**			
İshal Geliştiği Anda Antibiyotik Kullanımı	Yok	61(%26,6)	41(%39,4)	χ^2 =5,502	**0,019**[c]
	Var	168(%73,4)	63(%60,6)		
Sefalosporin	Yok	161(%95,8)	63(%100,0)	χ^2 =2,707	0,100[c]
	Var	7(%4,2)	0(%0)		
Florokinolon	Yok	145(%86,3)	54(%85,7)	χ^2 =0,014	0,907[c]
	Var	23(%13,7)	9(%14,3)		
Ampisilin Sulbaktam	Yok	161(%95,8)	61(%96,8)	χ^2 =0,120	1,000[c]
	Var	7(%4,2)	2(%3,2)		
Piperasilin Tazobaktam	Yok	96(%57,1)	28(%44,4)	χ^2 =2,971	0,085[c]
	Var	72(%42,9)	35(%55,6)		
Karbapenem	Yok	90(%53,6)	38(%60,3)	χ^2 =0,844	0,358[c]
	Var	78(%46,4)	25(%39,7)		
Aminoglikozit	Yok	164(%97,6)	63(%100,0)	χ^2 =1,526	0,217[c]
	Var	4(%2,4)	0(%0)		
Teikoplanin	Yok	81(%48,2)	35(%55,6)	χ^2 =0,989	0,320[c]
	Var	87(%51,8)	28(%44,4)		
Vankomisin	Yok	165(%98,2)	62(%98,4)	χ^2 =0,011	1,000[c]
	Var	3(%1,8)	1(%1,6)		
Daptomisin	Yok	153(%91,1)	59(%93,7)	χ^2 =0,404	0,525[c]
	Var	15(%8,9)	4(%6,3)		
Fosfomisin	Yok	148(%88,1)	60(%95,2)	χ^2 =2,607	0,106[c]
	Var	20(%11,9)	3(%4,8)		
Polimiksin	Yok	161(%95,8)	62(%98,4)	χ^2 =0,912	0,452[c]
	Var	7(%4,2)	1(%1,6)		
Tigesiklin	Yok	151(%89,9)	60(%95,2)	χ^2 =1,663	0,197[c]
	Var	17(%10,1)	3(%4,8)		
Klindamisin	Yok	167(%99,4)	63(%100,0)	χ^2 =0,377	1,000[c]
	Var	1(%0,6)	0(%0)		
TMP-SMX	Yok	167(%99,4)	62(%98,4)	χ^2 =0,525	0,472[c]
	Var	1(%0,6)	1(%1,6)		
Febril Nötropeni	Yok	103(%45,2)	63(%60,6)	χ^2 =6,777	**0,009**[c]
	Var	125(%54,8)	41(%39,4)		
İshal İle Eş Zamanlı Ek Enfektif Odak	Yok	111(%48,5)	58(%55,8)	χ^2 =2,451	0,249[c]
	İntraabdominal	39(%17,0)	19(%18,2)		
	Abdomen dışı	79(%34,5)	27(%26,0)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**		
İlk antibiyotik dozu ile ishal arasındaki süre (gün)		5,66 ± 4,97 4(1-26)	5,72 ± 5,18 4(1-25)	U=5538,5	0,440[b]
	Grup	**f(%)**			
İshal Anında Antibiyotik Kullanımı Olmayanlarda Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı	Yok	43(%70,5)	29(%70,7)	χ^2 =0,001	0,979[c]
	Var	18(%29,5)	12(29,3)		

b: Mann-Whitney U testi, c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Tablo 6.16. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların İshal Özellikleri ve Eşlik Eden Semptomlarının Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)		
		Ort±SS Ortanca (min-maks)	**Ort±SS Ortanca (min-maks)**	**Test istatistiği**	**p**
İshal süresi (gün)		4,48±4,09 3 (1-33)	3,77±1,96 3 (1-14)	U=11398,5	0,524[b]
Maksimum İshal Sıklığı (24 saatte)		5,62±3,87 4 (2-30)	6,03±2,70 5,5 (2-18)	U=8874,5	**<0,001[b]**
Yatış Günü İle İshal Arasındaki Süre (gün)		13,55±11,41 11 (0-95)	10,39±8,27 9 (0-42)	U=9541,0	**0,004[b]**
	Grup	**f(%)**			
İshalde Su	Yok	2(%0,9)	1(%1,0)	χ^2=0,006	1,000[c]
	Var	227(%99,1)	103(%99,0)		
İshalde Kan	Yok	228(%99,6)	102(%98,1)	χ^2=1,770	0,231[c]
	Var	1(%0,4)	2(%1,9)		
İshalde Mukus	Yok	220(%96,1)	92(%88,5)	χ^2=7,007	**0,008[c]**
	Var	9(%3,9)	12(%11,5)		
Ateş	Yok	109(%47,6)	61(%58,7)	χ^2=3,498	0,061[c]
	Var	120(%52,4)	43(%41,3)		
Karın ağrısı	Yok	177(%77,3)	76(%73,1)	χ^2=0,696	0,404[c]
	Var	52(%22,7)	28(%26,9)		
Bulantı	Yok	97(%42,4)	51(%49,0)	χ^2=1,293	0,256[c]
	Var	132(%57,6)	53(%51,0)		
Kusma	Yok	194(%84,7)	85(%81,7)	χ^2=0,469	0,493[c]
	Var	35(%15,3)	19(%18,3)		

α:Bağımsız gruplarda t-testi, b: Mann-Whitney U testi, c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Etken saptanan ve saptanmayan hastaların ishal süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,524). 24 saatte maksimum ishal sıklığı etken saptanan grupta daha yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p<0,001**). Yatış günü ile ishal arasındaki süre açısından bakıldığında, etken saptanan grupta sürenin daha kısa olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirlenmiştir **(p=0,004**). Sulu ve kanlı ishal görülme oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ancak, ishalde mukus varlığı etken saptanan grupta daha yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,008**). Son olarak; ateş, karın ağrısı, bulantı ve kusma semptomları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tümünde p>0,05).

Tablo 6.17. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Görüntüleme ve Endo-kolonoskopi Bulgularının Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)	**Test istatistiği**	**p**
	Grup	**f(%)**			
Görüntüleme	Yok	119(%52,0)	56(%53,8)	χ^2 =0,226	0,876[c]
	USG	58(%25,3)	27(%26,0)		
	BT	52(%22,7)	21(%20,2)		
Görüntüleme Sonucu	Normal	76(%69,1)	29(%60,4)	χ^2 =1,128	0,288[c]
	İnflame bağırsak	34(%30,9)	19(%39,6)		
Nötropenik Enterokolit	Yok	76(%69,1)	29(%60,4)	χ^2 =1,128	0,288[c]
	Var	34(%30,9)	19(%39,6)		
Endo-kolonoskopi	Yok	194(%84,7)	99(%95,2)	χ^2 =7,427	**0,006[c]**
	Var	35(%15,3)	5(%4,8)		
Endo-kolonoskopi Sonucu	Normal	2(%5,7)	1(%20,0)	χ^2 =2,340	0,310[c]
	Hiperemik ve ödemli mukoza	30(%80,0)	4(%80,0)		
	Ülsere alanlar	7(%14,3)	0(%0)		
Biyopsi Sonucu	Normal	2(%5,7)	3(%60,0)	χ^2 =7,889	**0,044[c]**
	Grade 1-2 GVHD	26(%74,3)	2(%40,0)		
	Grade 3-4 GVHD	5(%14,3)	0(%0)		
	CMV koliti	2(%5,7)	0(%0)		

c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Etken saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında; görüntüleme yapılma oranları, yapılanlarda görüntüleme yöntemleri (USG, BT) oranları,görüntüleme sonuçları ve nötropenik enterokolit saptanma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Bununla birlikte, endo-kolonoskopi yapılma oranları değerlendirildiğinde, etken saptanan grupta endo-kolonoskopi yapılma oranı daha düşük bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,006**). Endo-kolonoskopi yapılan hastaların endo-kolonoskopi sonuçları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,310). Biyopsi sonuçları açısından gruplar karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış; etken saptanan hastalarda biyopsi sonucunun normal olma oranı daha yüksek bulunmuştur (**p=0,044**). Burada dikkat çekici olarak enfeksiyöz etken saptanıp endo-kolonoskopi yapılan 5 hastanın 2'sinde(%40,0) GVHD saptanmıştır.

Tablo 6.18. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Gaita Mikroskopisi ve Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)	**Test istatistiği**	**p**
	Grup	**f(%)**			
Gaita Mikroskopisinde Eritrosit	Yok	223(%97,4)	96(%92,3)	χ^2 =4,569	**0,041**[c]
	Var	6(%2,6)	8(%7,7)		
Gaita Mikroskopisinde Lökosit	Yok	193(%84,3)	79(%76,0)	χ^2 =3,307	0,069[c]
	Var	36(%15,7)	25(%24,0)		
Gaita Mikroskopisinde Parazit	Negatif	37(%100,0)	18(%94,7)	χ^2 =1,983	0,339[c]
	Pozitif	0(%0)	1(%5,3)		
Gaita Kültürü	Normal enterik flora	163(%71,2)	88(%84,6)	χ^2 =12,826	**0,001**[c]
	Bozulmuş enterik flora	66(%28,8)	14(%13,5)		
	Salmonella spp.	0(%0)	2(%1,9)		

c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Etken saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında, gaita mikroskopisinde eritrosit görülme oranı etken saptanan grupta daha yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,041**). Buna karşın, gaita mikroskopisinde lökosit ve parazit varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). GEP'te *Giardia intestinalis* saptanan 2 hastanın birinden gaitada parazit tetkiki gönderilmemiş, diğerinde mikroskopik olarak Giardia kisti ve trofozoitleri gösterilmiştir. Ayrıca GEP'te *Cryptosporidium* spp. saptanan 4 hastanın 2'sinden gaitada parazit tetkiki gönderilmiş, ikisi de negatif sonuçlanmıştır. Gaita kültürü sonuçları değerlendirildiğinde ise; etken saptanan grupta normal enterik flora oranı, etken saptanmayan grupta ise bozulmuş enterik flora oranı daha yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,001**).

Etken saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında, ampirik antimikrobiyal tedavi başlanma oranları ve başlanan tedaviler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ancak tedavi süreleri değerlendirildiğinde, etken saptanan grupta tedavi süresinin daha kısa olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirlenmiştir (**p<0,01**). Komplikasyon oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında, etken saptanan hastalarda komplikasyon

gelişme oranı daha yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p<0,01**). Benzer şekilde, akut böbrek yetmezliği komplikasyonu etken saptanan grupta daha yüksek oranda görülmüş ve bu farklılık da anlamlı bulunmuştur (**p<0,01**). Öte yandan; ileus, cerrahi gereklilik, yoğun bakım ihtiyacı ve 30 günlük mortalite oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 6.19. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Ampirik Antibiyotik Kullanımı, Tedavi Süreleri ve Komplikasyon Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)	**Test istatistiği**	**p**
	Grup	**f(%)**			
Ampirik Antimikrobiyal Tedavi	Yok	43(%18,8)	20(%19,2)	χ^2=1,364	0,799[c]
	Metronidazol	183(%79,9)	82(%78,8)		
	Siprofloksasin	1(%0,4)	0(%0)		
	Oral Vankomisin	2(%0,9)	2(%1,9)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**		
Tedavi Süresi		9,84±3,58 10 (2-22)	8,48±3,11 10 (1-14)	U=7184,0	**0,003[b]**
	Grup	**f(%)**			
Komplikasyon	Yok	199(%86,9)	75(%72,1)	χ^2=10,723	**0,001[c]**
	Var	30(%13,1)	29(%27,9)		
Akut Böbrek Yetmezliği	Yok	202(%88,2)	77(%74,0)	χ^2=10,571	**0,001[c]**
	Var	27(%11,8)	27(%26,0)		
Kolon Perforasyonu	Yok	228(%99,6)	104(%100,0)	χ^2=0,456	1,000[c]
	Var	1(%0,4)	0(%0)		
İleus	Yok	228(%99,6)	101(%97,1)	χ^2=3,611	0,092[c]
	Var	1(%0,4)	3(%2,9)		
Cerrahi Gerekliliği	Yok	227(%99,1)	104(%100,0)	χ^2=0,914	1,000[c]
	Var	2(%0,9)	0(%0)		
Yoğun Bakım İhtiyacı	Yok	222(%96,9)	101(%97,1)	χ^2=0,007	1,000[c]
	Var	7(%3,1)	3(%2,9)		
30 Günlük Mortalite	Yok	219(%95,6)	101(%97,1)	χ^2=0,419	0,761[c]
	Var	10(%4,4)	3(%2,9)		

b: Mann-Whitney U testi, c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Etken saptanma durumuna göre hastaların kan parametreleri Tablo 6.20'de sunulmuştur. Albümin düzeylerinin etken saptanan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (**p<0,001**). Benzer şekilde, AST ve LDH değerleri de etken saptanan hastalarda daha düşük saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla **p<0,05** ve

p<0,001). Buna karşılık, inflamatuvar belirteçlerden CRP ve prokalsitonin düzeyleri etken saptanan grupta anlamlı derecede daha yüksek seyretmiştir (her ikisi için **p<0,001**). Hemogram incelendiğinde ise, etken saptanan grupta lökosit (**p=0,003**), nötrofil (**p=0,009**) ve lenfosit (**p=0,030**) sayılarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 6.20. Etken Saptanma Durumuna Göre Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Enfeksiyöz Etken Yok (n=229)	**Enfeksiyöz Etken Var** (n=104)		
	Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**	**Test istatistiği**	**p**
Üre (mg/dL)	37,47±32,47 26 (9-223)	47,57±42,71 32 (9-214)	U=10432,5	0,070[b]
BUN (mg/dL)	17,54±15,19 12 (4-104)	22,27±20,00 15 (4-100)	U=10426,0	0,068[b]
Kreatinin (mg/dL)	1,00±0,81 0,73 (0,32-5,11)	1,17±1,00 0,74 (0,23-5,34)	U=10947,5	0,238[b]
Sodyum (mmol/L)	136,80±4,53 137 (122-160)	135,86±4,25 136 (126-144)	U=11051,5	0,291[b]
Potasyum (mmol/L)	3,67±0,56 3,7 (1,8-5,7)	3,75±0,59 0,7 (2,6-5,7)	U=11546,0	0,656[b]
Kalsiyum (mmol/L)	8,30±0,83 8,4 (6,1-12,4)	8,13±0,75 8,2 (6,2-9,9)	U=10625,0	0,115[b]
Fosfor (mmol/L)	3,08±1,12 3,01 (0,66-6,95)	3,47±1,54 3,36 (0,66-8,89)	U=10421,5	0,068[b]
Magnezyum (mmol/L)	1,85±0,34 1,84 (0,81-3,04)	1,88±0,32 1,88 (0,99-3,04)	U=11436,0	0,562[b]
Albümin(g/L)	34,37±4,87 34,5 (19,6-48,6)	30,51±4,57 30,5 (20,3-44,1)	t=6,814	**<0,001[a]**
Aspartat Aminotransferaz (U/L)	28,37±25,50 21 (6-211)	25,76±27,50 18 (6-187)	U=10309,0	**0,049[b]**
Alanin Aminotransferaz (U/L)	31,42±42,74 19 (4-336)	25,67±27,03 17 (5-198)	U=11517,0	0,631[b]
Alkalen Fosfataz (U/L)	95,42±96,32 75 (15-1208)	87,61±56,44 75 (28-410)	U=11557,5	0,667[b]
Gamma Glutamil Transferaz (U/L)	65,10±91,52 41 (8-856)	52,75±52,10 35 (9-329)	U=11373,5	0,511[b]
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	400,42±268,75 341 (70-2162)	270,29±178,69 219 (73-1441)	U=6049,0	**<0,001[b]**
C-Reaktif Protein (mg/L)	46,29±56,87 25,0 (0,8-350)	90,08±86,46 63,6 (0,4-350)	U=7840,0	**<0,001[b]**
Prokalsitonin (ng/mL)	0,82±4,12 0,14 (0,02-57,20)	3,78±14,52 0,26 (0,03-100)	U=8295,5	**<0,001[b]**
Lökosit (×10^9/L)	4,20±18,59 0,53(0-194,53)	5,74±21,14 1,27(0,01-194,20)	U=9523,0	**0,003[b]**
Trombosit (×10^9/L)	64,86±75,65 35 (1-501)	76,57±92,86 37 (2-465)	U=11447,5	0,572[b]
Hemoglobin (g/dL)	8,97±1,73 8,7 (4,4-15,2)	9,20±1,81 9,1 (5,2-15,6)	U=11111,0	0,328[b]
Nötrofil (×10^9/L)	1,31±2,77 0,16 (0-25,86)	2,32±4,08 0,73 (0-28,98)	U=9210,0	**0,003[b]**
Lenfosit (×10^9/L)	0,48±1,61 0,06 (0-21,42)	0,67±2,40 0,20 (0-23,97)	U=10170,5	**0,030[b]**
Nötrofil/Lenfosit Oranı	11,76±25,04 2,74 (0-236,0)	16,64±34,63 4,33 (0,03-258,0)	U=5365,0	0,091[b]
CMV DNA PCR (IU/ml)	79,72±395,33 0 (0-3981)	221,19±853,90 0 (0-6324)	U=10862,0	0,085[b]

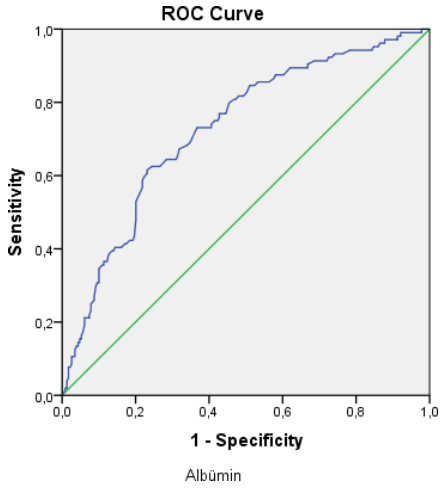
α:Bağımsız gruplarda t-testi, b: Mann-Whitney U testi

Tablo 6.21. Enfeksiyöz Etken Saptanmasının Öngörülmesinde Kan Parametrelerinin ROC Analizi ve Tanısal Performansı

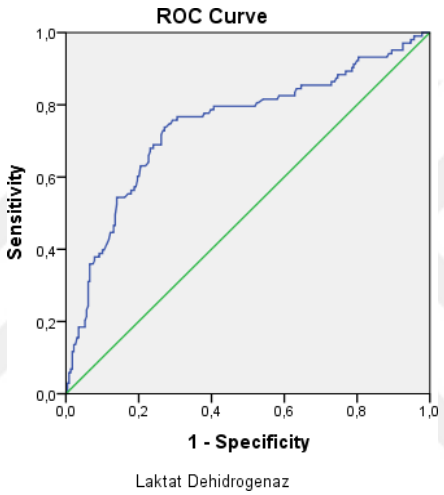
	AUC (95% GA)	**p**	**Kesme Değer**	**Sensitivite** (%)	**Spesifite** (%)	**PPV** (%)	**NPV** (%)
Albümin(g/L)	0,727 0,669-0,785	**<0,001**	**<31,45**	62,5 52,9-71,5	**75,5** 69,6-80,6	**53,7** 48,2-59,1	**81,6** 76,9-85,5
Aspartat Aminotransferaz (U/L)	0,567 0,502-0,633	0,050	<21,5	66,3 56,8-74,7	47,2 40,8-53,6	36,3 31,2-41,7	75,5 70,5-79,9
Laktat Dehidrogenaz (U/L)	0,744 0,682-0,805	**<0,001**	**<275,5**	73,8 64,5-81,3	**72,9** 66,8-78,3	**55,1** 49.5-60.5	**86,1** 81,8-89,5
C-Reaktif Protein (mg/L)	0,671 0,606-0,736	**<0,001**	**>40,0**	69,2 59,8-77,3	**62,4** 56,0-68,5	**45,6** 40.1-51.1	**81,7** 77,0-85,6
Prokalsitonin (ng/mL)	0,652 0,586-0,717	**<0,001**	**>0,16**	69,2 59,8-77,3	56,8 50,3-63,0	42,1 36,8-47,6	80,2 75,5-84,3
Lökosit ($\times10^9$/L)	0,600 0,534-0,666	**0,003**	**>0,39**	73,3 63,8-80,7	47,6 41,2-54,0	38,7 33,5-44,3	79,6 74,7-83,7
Nötrofil ($\times10^9$/L)	0,613 0,548-0,679	**0,001**	**>0,28**	63,5 53,8-72,1	57,6 51,2-63,9	40,5 35,2-45,9	77,6 72,7-81,9
Lenfosit ($\times10^9$/L)	0,573 0,508-0,638	**0,033**	**>0,06**	62,5 52,9-71,2	51,1 44,6-57,5	36,7 31,6-42,2	75,0 69,9-79,5

Kısaltmalar: AUC:Eğrinin Altındaki Alan, PPV:Pozitif Prediktif Değer, NPV:Negatif Prediktif Değer

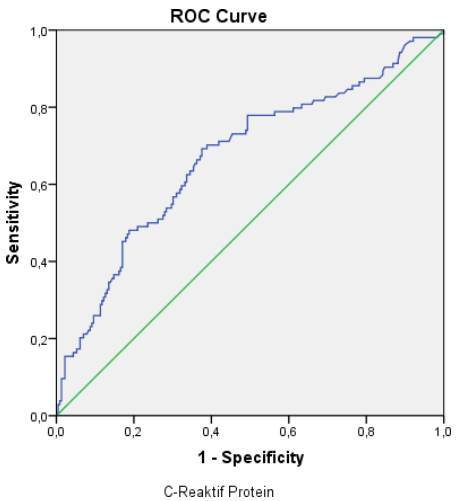
Tek değişkenli karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametreler için ROC analizi uygulanmıştır. **Albümin** düzeyleri için hesaplanan AUC istatistiksel açıdan anlamlıdır (**p<0,001**) ve cut-off değeri **<31,45 g/L** olarak belirlenmiştir. AST için AUC sınırda anlamlılık göstermiştir (p=0,050) ve cut-off değeri <21,5 U/L olarak saptanmıştır. **LDH** için AUC yüksek düzeyde anlamlılık göstermiş (**p<0,001**) ve cut-off değeri **<275,5 U/L** olarak hesaplanmıştır. **CRP** açısından AUC değerinin anlamlı olduğu görülmüş (**p<0,001**) ve cut-off değeri **>40,0 mg/L** olarak elde edilmiştir. Prokalsitonin için de benzer şekilde anlamlı bir AUC değeri bulunmuş (**p<0,001**) ve cut-off noktası **>0,16 ng/mL** olarak hesaplanmıştır. Lökosit için AUC (**p=0,003**) >0,39×10^9/L, nötrofil için AUC (**p=0,010**) >0,28×10^9/L, lenfosit için ise AUC (**p=0,033**) >0,06×10^9/L olarak saptanmıştır. NPV, PPV ve spesifite değerleri en yüksek olan üç parametre olan albümin, LDH ve CRP'ye ait ROC eğrileri ise Şekil 6.3, 6.4 ve 6.5'te sunulmuştur.



Şekil 6.3. Enfeksiyöz İshal Gelişimi- Albümin Değeri ROC Eğrisi



Şekil 6.4. Enfeksiyöz İshal Gelişimi- LDH Değeri ROC Eğrisi



Şekil 6.5. Enfeksiyöz İshal Gelişimi- CRP Değeri ROC Eğrisi

Enfeksiyöz etken gelişimine etkili olabilecek risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla, enfeksiyöz etken gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülen ve tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan bağımsız değişkenler (yaş, aktif radyoterapi öyküsü, son üç ayda sistemik steroid kullanımı, ishal başlangıcında nötropeni varlığı, ishal geliştiğinde antibiyotik kullanımı, albümin, LDH, CRP ve prokalsitonin düzeyleri) çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiş ve nihai model oluşturulmuş olup sonuçlar Tablo 6.22'de gösterilmiştir.

Tablo 6.22. Enfeksiyöz Etken Gelişimi İle İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Regresyon Katsayısı (SE)	Düzeltilmiş OR	%95 GA	p
Yaş	0,004 (0,010)	1,004	0,984-1,014	0,700
Aktif Radyoterapi Varlığı	-1,327 (0,870)	3,770	0,685-20,746	0,127
Son 3 Ayda Sistemik Steroid Kullanımı	1,153 (0,319)	3,169	1,697-5,918	**<0,001**
İshal Başlangıcında Nötropeni Varlığı	-0,365 (0,334)	1,441	0,748-2,774	0,275
İshal Geliştiği Anda Antibiyotik Kullanımı	-0,885 (0,359)	0,413	1,199-4,901	**0,014**
Albümin <31,45(g/L)	1,157 (0,336)	3,180	1,647-6,140	**0,001**
Laktat Dehidrogenaz <275,5(U/L)	1,986 (0,312)	7,286	3,949-13,442	**<0,001**
C-Reaktif Protein >40,0(mg/L)	0,854 (0,371)	2,349	1,136-4,856	**0,021**
Prokalsitonin >0,16(ng/mL)	0,708 (0,369)	2,029	0,985-4,178	0,055
Model İst.	İst. Cox ve Snell R^2 Nagelkerke R^2	χ^2=138,0; p<0,001 0,340 0,479		

SE:Standart Hata, OR:Odds Oranı, GA:Güven Aralığı

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda; son üç ayda sistemik steroid kullanımı, ishal geliştiği anda antibiyotik kullanımı, albümin/LDH/CRP düzeyleri enfeksiyöz etken gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Son üç ay içerisinde sistemik steroid kullanımı enfeksiyöz etken gelişimini yaklaşık **3,17 kat arttırmıştır (OR=3,169; %95 GA: 1,697–5,918; p<0,001).** İshal geliştiği anda antibiyotik kullanımı, enfeksiyöz etken gelişme riskini yaklaşık **%59 oranında azaltmıştır (OR=0,413; %95 GA: 1,199–4,901; p=0,014).** Albümin düzeyinin 31,45 g/L'nin altında olması enfeksiyöz etken gelişme riskini **3,18 kat artırmıştır (OR=3,180; %95 GA: 1,647–6,140; p=0,001).** LDH değerinin 275,5 U/L'nin

altında olması enfeksiyöz etken gelişimini **7,29 kat artırmıştır (OR=7,286; %95 GA: 3,949–13,442; p<0,001).** CRP düzeyinin 40 mg/L'nin üzerinde olması ise enfeksiyöz etken gelişimini **2,35 kat artırmıştır (OR=2,349; %95 GA: 1,136–4,856; p=0,021).** Yaş, aktif radyoterapi öyküsü, ishal başlangıcında nötropeni varlığı ve prokalsitonin düzeyleri ile enfeksiyöz etken gelişimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

6.4. Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 6.23. Komplikasyon Durumuna Göre Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Komplikasyon Yok(n=274)	**Komplikasyon Var** (n=59)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**	**Test istatistiği**	**p**
Yaş (yıl)		53,64±14,68 57(20-87)	59,73±16,04 62 (22-88)	U=6028,5	**0,002[b]**
	Grup	**f(%)**			
Cinsiyet	Erkek	152(%55,5)	37(%62,7)	χ^2=1,036	0,309[c]
	Kadın	122(%44,5)	22(%37,3)		
Hematolojik Malignite	Plazma hücreli hastalıklar	104(%38,0)	26(%44,1)	χ^2=10,313	0,124[c]
	AML	70(%25,5)	11(%18,6)		
	NHL	51(%18,6)	5(%8,5)		
	ALL	24(%8,8)	6(%10,2)		
	MDS	13(%4,7)	7(%11,9)		
	HL	6(%2,2)	2(%3,4)		
	Kronik lösemi	4(%1,5)	2(%3,4)		
	Miyeloproliferatif neoplaziler	2(%0,7)	0(%0)		
Malignite Fazı	Yeni tanı	55(%20,1)	15(%25,4)	χ^2=2,163	0,539[c]
	Remisyon	116(%42,3)	20(%33,9)		
	Refrakter	38(%13,9)	7(%11,9)		
	Relaps	65(%23,7)	17(%28,8)		
Aktif Kemoterapi	Yok	26(%9,5)	13(%22,0)	χ^2=7,389	**0,007[c]**
	Var	248(%90,5)	46(%78,0)		
KİT Durumu	Yapılmamış	87(%31,8)	23(%39,0)	χ^2 =1,148	0,284[c]
	Yapılmış	187(%68,2)	36(%61,0)		
KİT Türü	Otolog	117(%62,6)	19(%52,8)	χ^2 =1,218	0,544[c]
	Allojenik akraba	49(%26,2)	12(%33,3)		
	Allojenik akraba dışı	21(%11,2)	5(%19,3)		
GİS GVHD	Yok	270(%98,5)	56(%94,9)	χ^2 =3,100	0,109[c]
	Var	4(%1,5)	3(%5,1)		
Son 3 Ayda Sistemik Steroid Kullanımı	Yok	134(%48,9)	22(%37,3)	χ^2 =2,631	0,105[c]
	Var	140(%51,1)	37(%62,7)		
Antibiyotik Profilaksisi	Yok	256(%93,4)	55(%93,2)	χ^2 =0,003	1,000[c]
	Kinolon	18(%6,6)	4(%6,8)		
Febril Nötropeni	Yok	131(%47,8)	36(%61,0)	χ^2 =3,483	0,062[c]
	Var	143(%52,2)	23(%39,0)		

Tablo 6.23. (devamı) Komplikasyon Durumuna Göre Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Komplikasyon Yok(n=274)	**Komplikasyon Var** (n=59)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**	**Test istatistiği**	**p**
Nötropenik Enterokolit	Yok	81(%65,9)	24(%68,6)	χ^2 =0,009	0,764[c]
	Var	42(%34,1)	11(%31,4)		
Ampirik Antimikrobiyal Kullanımı	Yok	48(%17,5)	15(%25,4)	χ^2 =2,630	0,438[c]
	Metronidazol	221(%80,7)	44(%74,6)		
	Siprofloksasin	1(%0,04)	0(%0)		
	Oral Vankomisin	4(%1,5)	0(%0)		
İshal Başlangıcında Nötropeni	Yok	74(%27,0)	25(%42,4)	χ^2 =5,486	**0,019[c]**
	Var	200(%73,0)	34(%57,6)		
Nötropeni Düzeyi	Hafif	13(%6,5)	4(%11,8)	χ^2 =5,765	0,085[c]
	Orta	21(%10,5)	5(%14,7)		
	Ağır	46(%23,0)	12(%35,3)		
	Derin	120(%60,0)	13(%38,2)		
		Ort±SS Ort(min-maks)	**Ort±SS Ort(min-maks)**		
Charlson Komorbidite İndeksi		4,16±1,91 4 (2-14)	5,80±2,69 6 (2-13)	U=5151,5	**<0,001[b]**
Sistemik Steroid Kullanım Süresi (gün)		14,23±10,01 12 (4-90)	13,78±9,54 12 (4-42)	U=2442,5	0,590[b]
Nötropeni Süresi (gün)		8,71±15,96 4 (1-180)	8,47±9,06 5 (1-43)	U=3086,0	0,386[b]
İshal Süresi (gün)		4,08±3,53 3 (1-33)	5,12±3,69 4 (1-20)	U=6442,5	**0,005[b]**
Maksimum İshal Sıklığı (24 saatte)		5,30±3,42 4 (2-30)	7,85±3,38 7 (3-18)	U=3830,0	**<0,001[b]**

b: Mann-Whitney U testi, c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin testi

Komplikasyon gelişmeyen ve gelişen hastalar karşılaştırıldığında; yaş açısından anlamlı fark saptanmış olup, komplikasyon gelişen hastaların yaşları daha büyük bulunmuştur (**p=0,002**). Cinsiyet dağılımları, hematolojik malignite türleri ve malignite fazları açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir (p>0,05). Charlson Komorbidite İndeksi komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**).

Komplikasyon gelişen hastalarda aktif kemoterapi alma oranı anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (**p=0,007**). KİT yapılma durumu, KİT türü ve GİS GVHD varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Son 3 ayda sistemik steroid kullanım oranları ve kullanım süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05).

İshal başlangıcında nötropeni varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmış olup, komplikasyon gelişen hastalarda ishal başlangıcında nötropeni oranı daha düşük bulunmuştur (**p=0,019**). Buna karşılık, nötropeni düzeyi ve nötropeni süresi açısından

komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p>0,05). İshal süreleri komplikasyon gelişen grupta anlamlı şekilde daha uzun (**p=0,005**), maksimum ishal sıklıkları ise daha fazla bulunmuştur (**p<0,001**).

Antibiyotik profilaksisi kullanımı, febril nötropeni, nötropenik enterokolit ve ampirik antimikrobiyal tedavi uygulamaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Komplikasyon gelişimine etki edebilecek risk faktörlerini belirlemek amacıyla, komplikasyon gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülen ve tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan bağımsız değişkenler (yaş, aktif kemoterapi varlığı, ishal başlangıcında nötropeni, Charlson komorbidite indeksi, ishal süresi ve ishal sıklığı) çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiş ve elde edilen sonuçlarla nihai model oluşturulmuştur. Bu model Tablo 6.24'te gösterilmiştir.

Tablo 6.24. Komplikasyon Gelişimi İle İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Regresyon Katsayısı (SE)	Düzeltilmiş OR	%95 GA	p
Yaş	0,013 (0,016)	1,013	0,980-1,046	0,987
Charlson Komorbidite İndeksi	0,404 (0,107)	1,497	1,214-1,846	**<0,001**
Aktif Kemoterapi Varlığı	-0,554 (0,471)	0,575	0,691-4,385	0,239
İshal Başlangıcında Nötropeni Varlığı	-0,373 (0,344)	0,689	0,740-2,849	0,278
İshal Sıklığı	0,292 (0,067)	1,340	1,176-1,526	**<0,001**
İshal Süresi	0,150 (0,068)	1,162	1,016-1,328	**0,028**
Model İst.	İst. Cox ve Snell R^2 Nagelkerke R^2	χ^2=59,955; p<0,001 0,165 0,271		

SE:Standart Hata, OR:Odds Oranı, GA:Güven Aralığı

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; Charlson komorbidite indeksi, ishal sıklığı ve ishal süresi komplikasyon gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Charlson komorbidite indeksindeki her bir birimlik artışın komplikasyon gelişme riskini 1,497 kat artırdığı (**p<0,001**), ishal sıklığındaki her bir artışın riski 1,340 kat artırdığı (**p<0,001**) ve ishal süresindeki her bir günlük uzamanın riski 1,162 kat artırdığı saptanmıştır (**p=0,028**). Buna karşılık, yaş, aktif kemoterapi varlığı ve ishal başlangıcında nötropeni varlığı anlamlı belirleyiciler olarak saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 6.25. Etken Dağılımına Göre Komplikasyon Gelişiminin Değerlendirilmesi

		Komplikasyon Yok(n=274)	**Komplikasyon Var** (n=59)	**Test istatistiği**	**p**
	Grup	**f(%)**			
Clostridioides difficile toksin A/B	Negatif	259(%94,5)	54(%91,5)	χ^2=0,774	0,379[c]
	Pozitif	15(%5,5)	5(%8,5)		
Enteroagregatif *Escherichia coli*	Negatif	262(%95,6)	54(%91,5)	χ^2=1,680	0,195[c]
	Pozitif	12(%4,4)	5(%8,5)		
Enteroinvaziv *Escherichia coli*	Negatif	273(%99,6)	59(%100,0)	χ^2=0,216	0,642[c]
	Pozitif	1(%0,4)	0(%0)		
Enteropatojenik *Escherichia coli*	Negatif	243(%88,7)	52(%88,1)	χ^2=0,015	0,904[c]
	Pozitif	31(%11,3)	7(%11,9)		
Enterotoksijenik *Escherichia coli*	Negatif	268(%97,8)	53(%89,8)	χ^2=8,899	**0,003**[c]
	Pozitif	6(%2,2)	6(%10,2)		
STEC(O157:H7)	Negatif	274(%100,0)	58(%98,3)	χ^2=4,658	0,177[c]
	Pozitif	0(%0)	1(%1,7)		
STEC (stx1/stx2)	Negatif	272(%99,3)	57(%96,6)	χ^2=2,894	0,146[c]
	Pozitif	2(%0,7)	2(%3,4)		
Campylobacter spp.	Negatif	268(%97,8)	56(%94,9)	χ^2=1,547	0,201[c]
	Pozitif	6(%2,2)	3(%5,1)		
Plesiomonas shigelloides	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Salmonella spp.	Negatif	269(%98,2)	56(%94,9)	χ^2=2,200	0,153[c]
	Pozitif	5(%1,8)	3(%5,1)		
Vibrio cholerae	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Vibrio parahaemolyticus	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Vibrio vulnificus	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Yersinia enterocolitica	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Adenovirus F40-41	Negatif	273(%99,6)	59(%100,0)	χ^2=0,216	0,642[c]
	Pozitif	1(%0,4)	0(%0)		
Astrovirus	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Norovirus GI-GII	Negatif	271(%98,9)	57(%96,6)	χ^2=1,729	0,189[c]
	Pozitif	3(%1,1)	2(%3,4)		
Rotavirus A	Negatif	271(%98,9)	59(%100,0)	χ^2=0,652	0,419[c]
	Pozitif	3(%1,1)	0(%0)		
Sapovirus GI-GII-GIV-GV	Negatif	272(%99,3)	59(%100,0)	χ^2=0,433	0,510[c]
	Pozitif	2(%0,7)	0(%0)		
Cryptosporidium spp.	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	χ^2=0,872	0,351[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Cyclospora cayetanensis	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Entamoeba histolytica	Negatif	274(%100,0)	59(%100,0)	-	1,000[c]
	Pozitif	0(%0)	0(%0)		
Giardia intestinalis	Negatif	272(%99,3)	59(%100,0)	χ^2=0,433	0,510[c]
	Pozitif	2(%0,7)	0(%0)		

c: Ki-kare testi / Fisher'in kesin test

Komplikasyon gelişen hastalarda en sık etken EPEC (%11,9; 7/59) saptanmıştır. Bunu ETEC (%10,2; 6/59) izlemiştir. Ardından *Clostridioides difficile* toksin A/B ve EAEC (her biri %8,5; 5/59), *Campylobacter* spp. ve *Salmonella* spp. (her biri %5,1; 3/59), STEC (stx1/stx2) ile Norovirus GI/GII (her biri %3,4; 2/59) ve STEC (O157:H7) (%1,7; 1/59) izlenmiştir. EIEC dahil diğer listelenen bakteri, virüs ve parazitlerde komplikasyon gelişen grupta pozitiflik saptanmamıştır. Bununla birlikte, komplikasyon gelişmeyen grupta bazı etkenler seyrek olarak saptanmıştır (ör. Adenovirus F40/41: 1, Rotavirus A: 3, Sapovirus: 2, *Cryptosporidium* spp.: 4 olgu).

Etken dağılımlarının komplikasyon gelişimine etkisi incelendiğinde; yalnızca enterotoksijenik *Escherichia coli* varlığı ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,003**). Buna göre, ETEC pozitifliği komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Diğer tüm etkenler açısından komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p>0,05).

7. TARTIŞMA

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları, hematolojik malignite tanısı almış hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak öne çıkmaktadır (62). Son yıllarda, özellikle immünsupresif tedavilerin yaygınlaşması ve sağkalımın uzamasıyla birlikte, bu hasta grubunda enfeksiyöz ishale yol açan etkenlere yönelik ilgi artmış ve literatürde giderek daha fazla çalışma yayımlanmıştır (3, 71). İmmünkompetan bireylerde çoğunlukla kendini sınırlayan şekilde seyreden gastroenterit tabloları, immünkompromize hastalarda şiddetli dehidratasyon, sepsis, ciddi elektrolit bozuklukları ve yoğun bakım ihtiyacı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (125). Moleküler yöntemlerdeki ilerlemeler sayesinde, multipleks PCR panelleri kısa sürede çok sayıda patojeni aynı anda saptayabilme imkânı sağlamış; bu da hematolojik maligniteli hastalarda ishal etkenlerinin daha doğru ve hızlı belirlenmesine olanak tanımıştır (137). Böylece, hem epidemiyolojik verilerin güncellenmesi hem de uygun tedavi ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından değerli bilgiler elde edilmektedir. Çalışmamızda, hematolojik malignite tanısı olan hastalarda multipleks PCR ile saptanan gastroenterit etkenlerinin dağılımları, enfeksiyöz ishal gelişimi ve buna bağlı komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, mevcut literatür ışığında tartışılarak klinik pratiğe ve gelecekteki araştırmalara olası katkıları vurgulanmıştır.

Çalışmamızda hematolojik malignite tanısı olan hastalardan gönderilen gastroenterit panellerinin %31,2'sinde etken pozitifliği saptanmıştır. Bu oran, immünkompetan bireylerde yapılan toplum temelli çalışmalarda bildirilen %40–60'lık oranların altında bulunmuştur (142). İmmünkompromize hasta grubunda bu fark, yoğun antibiyotik ve kemoterapi kullanımı, bağırsak florasındaki değişiklikler ve etken yükünün farklı olması ile açıklanabilir. Nitekim hematolojik maligniteli veya hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda benzer şekilde %20–35 arasında değişen pozitiflik oranları rapor edilmiştir (65,72). Çalışmamızda panel pozitif olguların büyük çoğunluğunda (%82,7) tek etken saptanırken, yalnızca %17,3'ünde birden fazla etken birlikteliği gözlenmiştir. Tek etken pozitifliğinin baskın olması daha önce yapılan çalışmalarda da vurgulanmış olup (138,143), koenfeksiyon oranlarının düşük bulunmasının çeşitli nedenleri vardır. Multipleks paneller her ne kadar geniş spektrumlu olsa da tüm olası patojenleri kapsamadığından gerçek koenfeksiyonların bir kısmı saptanamamış olabilir. Ayrıca hematolojik maligniteli hastalarda yoğun kemoterapi, antibiyotik ve antifungal profilaksiler bağırsak florasını değiştirerek belirli patojenlerin öne

çıkmasına yol açmaktadır. İmmünsupresyonun derecesi de eşzamanlı çoklu patojen gelişimini sınırlandırabilmektedir. Bunun yanında polimikrobiyal pozitifliklerde çapraz reaksiyon ve kontaminasyon olasılığı artmakta, etkenin net olarak belirlenmesi güçleşmekte ve sonuçların klinik anlamlılığı azalmaktadır. Bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde, immünkompromize hastalarda koenfeksiyonların düşük oranda saptanması anlaşılır görünmektedir. Gastroenterit panelinin sonuçlanma süresi ortalama 0,78±0,92 gün, ortanca 1 gün olarak bulunmuştur. Bu süre, geleneksel kültür yöntemlerine kıyasla oldukça kısadır ve klinik pratikte hızlı tedavi modifikasyonuna imkân tanımaktadır. Literatürde multipleks PCR panellerin ortalama 1–2 gün içinde sonuç verdiği bildirilmiş olup (140,144), bizim çalışmamızda elde edilen süre bu bulgularla uyumludur. Bu hızlı tanı süresi, özellikle immünkompromize hastalarda ampirik tedavinin erken yönlendirilmesi açısından klinik önem taşımaktadır.

Çalışmamızda GEP'te pozitiflik saptanan 104 olgunun etken dağılımı incelendiğinde, büyük çoğunluğunun (%86,6) bakteriyel, daha düşük bir kısmının (%8,7) viral ve (%4,7) paraziter olduğu görülmüştür. Bu dağılım, immünkompromize hastalarda bakteriyel etkenlerin baskın olduğuna işaret etmekte olup, daha önce hematolojik malignite ve transplant alıcılarında yapılan çalışmalarda da benzer şekilde bakteriyel ajanların ön planda olduğu bildirilmiştir (65,72). Bakteriyel ajanlar arasında EPEC (%36,5) ilk sırada yer almış, bunu *Clostridioides difficile* (%19,2) ve EAEC (%16,3) izlemiştir. Bu dağılım, immünkompromize hematoloji hastalarında yapılan önceki çalışmalarla hem benzerlikler hem de farklılıklar göstermektedir. Hematolojik maligniteli hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada (72), GEP ile %26 oranında pozitiflik saptanmış olup en sık etkenin *C. difficile*, ardından *Campylobacter* spp. ve norovirüs olduğu bildirilmiştir. KİT yapılan hastaları içeren bir diğer çalışmada (145) ise, ilk sırada yine *C. difficile* (%64) yer almış; bunu diyarejenik *E. coli* (%20), norovirüs (%9) ve adenovirus 40/41 (%5) izlemiştir. Bizim çalışmamızda EPEC'in ilk sırada yer alması, önceki çalışmaların çoğunda C. difficile'in önde gelen patojen olarak bildirilmesiyle karşılaştırıldığında dikkat çekicidir. Bu durum, hasta popülasyonu, antibiyotik maruziyeti, bölgesel epidemiyoloji, kullanılan panelin özellikleri ve mikrobiyota değişiklikleri gibi faktörlerin birleşimiyle açıklanabilir. Ayrıca hastaların büyük çoğunluğunda (≈%80) ishalin başlangıç gününde ampirik olarak metronidazol tedavisinin başlandığı göz önüne alındığında, bu uygulamanın C. difficile'nin erken dönemde baskılanmasına ve dolayısıyla panel sonuçlarında daha düşük oranda saptanmasına yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Nitekim klinik uygulamada GEP'in çoğunlukla ishalin devam ettiği sonraki günlerde, yani antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra gönderilmesi, C. difficile pozitiflik oranının görece düşük, EPEC oranının ise yüksek bulunmasında etkili bir faktör olabilir. Dolayısıyla, panel

örneklerinin antibiyotik tedavisinden önce alınmaması, etken dağılımının gerçek epidemiyolojik yansımalarını tam olarak göstermeyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda *C.difficile* toksin A/B (%19,2) ikinci sırada yer almış olup, bu bulgu hematolojik hastalarda sık antibiyotik kullanımı ve uzun süreli hospitalizasyon ile uyumludur. Daha önceki çalışmalarda da *C. difficile*'nin bu hasta grubunda önde gelen nozokomiyal enterik patojenlerden biri olduğu belirtilmiştir (145,146). EAEC (%16,3), *Campylobacter* spp. (%8,6) ve *Salmonella* spp. (%7,7) oranlarımız da benzer immünkompromize kohortlarda bildirilen oranlarla karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur (147). Buna karşın *Vibrio* türleri ve *Yersinia enterocolitica*'ya rastlanmaması, çalışmamızın bölgesel epidemiyolojik farklılıkları ve panelin test edilen örneklerin klinik özellikleri ile açıklanabilir. Viral etkenler arasında Norovirus'un (%4,8) ilk sırada yer alması, immünkompetan popülasyonda da en sık viral gastroenterit etkeni olmasına paraleldir (148). Rotavirus, Sapovirus ve Adenovirus'un düşük oranlarda saptanması, erişkin immünkompromize hastalarda bu etkenlerin daha sınırlı rol oynadığına işaret etmektedir. Paraziter etkenlerden *Cryptosporidium* spp. (%3,8) ve *Giardia intestinalis* (%1,9) bulunması ise literatürle uyumlu olup, bu ajanların özellikle immünsupresif bireylerde persistan diyareye yol açtığı bilinmektedir (149,150). Sonuç olarak çalışmamızda EPEC ve *C. difficile* başta olmak üzere bakteriyel etkenlerin baskın bulunması, viral ve paraziter ajanların ise düşük oranlarda saptanması; hematolojik maligniteli hastalarda gastroenterit etiyolojisinin farklı özellikler gösterebileceğini ve klinik yönetimde bölgesel epidemiyoloji ile hasta grubuna özgü risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda GEP'te *C. difficile* toksin A/B pozitifliği saptanan 20 hastanın 12'sine doğrulama amacıyla PCR gönderilmemiş, 8'ine gönderilmiş ve bunların 5'i pozitif, 3'ü negatif sonuçlanmıştır. Bu durum, multipleks panel ile tespit edilen *C. difficile* pozitifliklerinin her zaman klinik olarak enfeksiyon anlamına gelmeyebileceğini, kolonizasyon olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, özellikle immünkompromize hastalarda *C. difficile* PCR veya toksin pozitifliğinin sıklıkla asemptomatik kolonizasyonu yansıtabileceği, gerçek enfeksiyon ile ayrımda klinik bulguların ve toksin testlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (146,151). GEP'te *Salmonella spp.* pozitifliği saptanan 8 hastanın yalnızca 2'sinde dışkı kültüründe üreme görülmüş, 5'i normal enterik flora, 1'i bozulmuş enterik flora olarak raporlanmıştır. Kültürde üreme olmaması kolonizasyon olasılığını düşündürse de, multipleks PCR yöntemleri kültürden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu için, özellikle düşük bakteri yükünde kültür negatif, PCR pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Nitekim

daha önce yapılan çalışmalarda da multipleks panellerle *Salmonella spp.* PCR pozitifliği bildirilen hastaların bir kısmında kültürle doğrulama yapılamamış; bu durumun düşük inokulum, antibiyotik kullanımı veya örnekleme zamanlaması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (72,147). Dolayısıyla bizim çalışmamızda da kültür negatifliğinin tek başına kolonizasyon lehine yorumlanması sınırlıdır; PCR pozitifliklerinin bir kısmı gerçek enfeksiyon, bir kısmı ise klinik açıdan önemsiz kolonizasyon olabilir. Çalışmamızda GEP ile Giardia intestinalis saptanan 2 hastadan yalnızca birinde dışkıda parazit incelemesi yapılmış ve bu olguda kist ile trofozoitler gösterilmiştir. Bu durum, şüphelenilen her hastadan dışkıda parazit incelemesi istenmediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca mikroskobik incelemenin yorumlayıcıya bağımlı olması nedeniyle duyarlılığın laboratuvarlar arasında değişkenlik gösterebileceği bilinmektedir. Nitekim literatürde de Giardia tanısında mikroskopinin düşük duyarlılığına ve deneyimli personel varlığında dahi yanlış negatiflik oranlarının yüksek olabildiğine dikkat çekilmiştir (128). Benzer şekilde, GEP ile *Cryptosporidium* spp. saptanan 4 hastanın ikisinden dışkı parazit incelemesi yapılmış, ancak her ikisi de negatif sonuçlanmıştır. Bu bulgu, mikroskobik tanıda kullanılan yöntem farklılıklarının önemini göstermektedir. Çalışmamızda modifiye asit-fast boyamanın yapılmamış olması, Cryptosporidium'un mikroskopi ile gösterilememesinin olası nedenlerinden biridir. Literatürde de Cryptosporidium için rutin mikroskobik incelemenin duyarlılığının düşük olduğu, spesifik boyalar ya da antijen testleri kullanılmadığında tanının atlanabileceği vurgulanmıştır (91,149).

Çalışmamızda enfeksiyöz etken pozitif olguların %99,0'ında sulu ishal, %11,5'inde mukuslu ishal ve yalnızca %0,9'unda kanlı ishal saptanmıştır. Beklenenin aksine, kanlı veya mukuslu ishal yapması öngörülen etkenler — C. difficile (%19,2), Campylobacter spp. (%8,6), Salmonella spp. (%7,7), STEC stx1/stx2 (%3,8), STEC O157:H7 (%1,0) ve EIEC (%0,9) — toplamda %41,3 oranında saptanmasına rağmen, bu olguların önemli bir kısmı sulu ishal tablosu ile prezente olmuştur. Bu durum, hematolojik maligniteli hastalarda immünsupresyonun mukozal inflamatuvar yanıtı baskılaması ve dolayısıyla tipik dizanteri bulgularının gelişememesiyle açıklanabilir. Nitekim allojenik KİT yapılan hastalarda benzer şekilde kanlı ishal oranlarının düşük olduğunu ve sulu ishalin baskın klinik bulgu olduğu bildirilmiştir (65). Bir başka çalışmada, hematolojik malignite hastalarında dizanteri etkenlerinin çoğunlukla hafif veya atipik bulgularla seyrettiği gösterilmiştir (72). Bulgularımız bu verilerle uyumlu olarak, immünkompromize hastalarda klinik bulguların etken özelliklerini her zaman yansıtmadığını, bu nedenle tanısal yaklaşımda yalnızca ishalin vasfına dayanmanın yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi başlanma oranı oldukça yüksek olup, hastaların %79,6'sına metronidazol başlandığı görülmüştür. Ancak GEP ile saptanan etkenler incelendiğinde, metronidazole duyarlı ajanlar yalnızca *Clostridioides difficile* (%19,2) ve *Giardia intestinalis* (%1,9) olarak belirlenmiş, *Entamoeba histolytica* ise hiç saptanmamıştır. Dolayısıyla toplam pozitif olguların yalnızca %21,1'inde metronidazol teorik olarak etkili olabilecek bir ajan olup, büyük çoğunlukta ampirik tedavinin etkenle uyumlu olmadığı görülmektedir. Özellikle metronidazolün bu düzeyde yaygın kullanımı, sınırlı endikasyonu olan patojenlere karşı aşırı kullanım anlamına gelmekte ve bu da potansiyel toksisite riskini artırmaktadır. GEP negatif sonuçlanan ya da ampirik tedavinin etkin olmadığı etken saptanan olguların %81'inde ampirik tedavilerin kesilmediği görülmüştür. Bunun başlıca nedenleri arasında intraabdominal enfeksiyon şüphesi (%24,9) ve ishalin devam etmesi (%26,9) yer almakla birlikte, %48,3'ünde kesilmeme nedenine epikrizlerden ulaşılamamıştır. Bu frajil hasta grubunda ampirik tedaviyi sonlandırmanın klinik açıdan riskli görülmesi anlaşılır olmakla birlikte, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle ilaç kesilme ya da devam edilme kararlarında hekimlerin toksisite, komorbidite ve klinik seyir gibi faktörleri nasıl dikkate aldığı net olarak değerlendirilememiştir. Prospektif olarak tasarlanacak çalışmalarla, ampirik tedavilerin gerçek etkinliği, yan etki profilleri ve tedavi kesilme kriterleri daha net ortaya konmalı; böylece bu hasta grubunda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi sağlanmalıdır.

GEP pozitif 104 hastanın %76,9'una (n=80) etkene yönelik tedavi verilmiş, %23,1'ine (n=24) ise verilmemiştir. Ancak bu verilmeyen grubunun önemli bir kısmını yalnızca viral etken saptanan ve bu nedenle semptomatik izlenen olgular oluşturmaktadır. Normalde bu hasta grubunda GEP ile saptanan her sonucun klinik açıdan anlamlı kabul edildiği ve buna göre tedavi kararlarının şekillendiği göz önünde bulundurulduğunda, gerçek anlamda etkene yönelik tedavi verilmemesi oranı bu orandan daha düşüktür. İmmünkompromize hastalarda görülen norovirüs, sapovirüs, rotavirüs ve adenovirüs 40/41 gibi viral gastroenteritlerde spesifik antiviral tedavi seçenekleri bulunmadığından, tedavi genellikle destek ve semptomatik yaklaşımla sınırlıdır (5,148,152). Adenovirüs için de, özellikle gastrointestinal sınırlı enfeksiyonlarda standart yaklaşım destek tedavisi olup, cidofovir gibi ajanlar ancak yaygın/şiddetli olgularda ve seçilmiş transplant hastalarında gündeme gelmektedir (153). Bu nedenle %23,1 olan etkene yönelik tedavi verilmeme oranı, aslında tedavisiz bırakılma değil, semptomatik tedavi uygulanan viral olguları yansıtmaktadır.

Çalışmamızda en sık saptanan elektrolit bozukluğu hipokalsemi olup, hastaların %63,1'inde (n=210) belirlenmiştir. Literatürde diyareye eşlik eden elektrolit imbalanslarının sık görüldüğü ve özellikle hiponatremi ile hipokalseminin öne çıktığı bildirilmiştir; bu bulgu çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur (154). Bununla birlikte, çalışmamızda düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanmamış olup, özellikle albümin düzeyi düşük olan hastalarda bu durum önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Total kalsiyumun tek başına değerlendirilmesi, hipoalbüminemik olgularda yalancı hipokalsemi saptanmasına yol açabilmekte; düzeltilmiş kalsiyum hesaplamasının yapılması halinde gerçek hipokalsemi oranlarının daha düşük bulunabileceği söylenebilir. Ayrıca bazı KT ajanlarının da farklı mekanizmalarla (örneğin, magnezyum kaybı, parathormon yanıtının baskılanması veya hücre içi kalsiyum geçişinin artması gibi) hipokalsemiye katkıda bulunabileceği bilinmektedir (155). Ancak retrospektif tasarım nedeniyle epikrizlerde primer hekimin elektrolit dengesizliklerine ilişkin klinik yorumları her zaman yer almadığından, bu ajanların etkisini hasta bazında ayırt etmek mümkün olmamıştır. Hastalarımızın %69,4'ünde (n=231) diyare geliştiği anda antibiyotik kullanımının mevcut olduğu, en sık tercih edilen ajanların piperasilin-tazobaktam (%46,3), karbapenem (%44,6) ve teikoplanin (%49,8) olduğu belirlenmiştir. Literatürde geniş spektrumlu antibiyotiklerin, özellikle karbapenemler ve sefalosporinlerin, antibiyotik ilişkili diyare ve *C. difficile* enfeksiyonu riskini artırdığı vurgulanmaktadır (115). Çalışmamızda yaygın antibiyotik kullanımı ve buna paralel olarak GEP'te *C. difficile* pozitifliğinin %19,2 oranında saptanması, bu ilişkiyi desteklemektedir. Hastalarımızın %88,3'ünün (n=294) aktif kemoterapi aldığı saptanmıştır. En sık kullanılan ajan grubunun alkilleyiciler (%69,0) olduğu, bunu sırasıyla antimetabolitler (%39,8), antrasiklinler (%15,6) ve monoklonal antikorlar (%13,6) izlediği belirlenmiştir. Literatürde özellikle antimetabolitler (ör. sitarabin), proteazom inhibitörleri (ör. bortezomib) ve tirozin kinaz inhibitörlerinin diyare ile yakından ilişkili olduğu, alkilleyicilerin ise mukozit ve barsak toksisitesi üzerinden etkili olabileceği gösterilmiştir (107,156). Çalışmamızda yüksek oranda kemoterapi maruziyeti bulunması, etken saptanmayan olguların bir kısmında diyarenin KT ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda GEP ile etken saptanmayan 229 hastanın büyük çoğunluğunda (%71,6) ishal nedeni tanımlanamamıştır. Tanımlanabilen olgular arasında en sık nedenler nötropenik enterokolit (%14,0) ve GVHD (%13,5) olarak belirlenmiş, yalnızca 2 olguda (%0,9) CMV koliti saptanmıştır. Bu bulgu, immünkompromize hasta grubunda diyarenin çok çeşitli nedenlere bağlı gelişebildiğini, ancak olguların önemli bir kısmında spesifik bir nedenin ortaya konamadığını göstermektedir. Literatürde nötropenik enterokolitin hematolojik

maligniteli hastalarda değişken oranlarda (%2–>20) bildirildiği ve mortalitesinin yüksek olabileceği; GVHD'nin ise özellikle allojenik KİT yapılan hastalarda diyarenin en sık nedenlerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (157,158). Çalışmamızda saptanan oranların bu verilerle uyumlu olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, epikrizlerde çoğu hastada ishalin olası sebebine ilişkin ayrıntılı bilgilerin (kemoterapiye bağlı toksisite, ilaç yan etkisi, elektrolit imbalansına sekonder gelişim vb.) yer almaması, çalışmamızın retrospektif tasarımına bağlı önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle etken saptanamayan olgularda ishalin tam olarak hangi nedenlere bağlı geliştiği kapsamlı biçimde ortaya konamamıştır. Prospektif olarak planlanacak çalışmalarda klinik izlem notlarının bu açıdan daha sistematik tutulması, tanımlanamayan diyare oranlarının azaltılmasına ve nedenlerin daha doğru biçimde sınıflandırılmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda 333 hastanın %17,7'sinde (n=59) komplikasyon gelişmiş olup, en sık görülen komplikasyon akut böbrek yetmezliği (%16,2) olmuştur. Yoğun bakım ihtiyacı %3,0 oranında (n=10) görülmüş, 30 günlük mortalite ise yalnızca %3,9 (n=13) olarak saptanmıştır. Ölüm nedenleri arasında en sık septik şok (%69,2) yer alırken, hemorajik şok (%15,4), miyokard infarktüsü (%7,7) ve tümör lizis sendromu (%7,7) daha az sıklıkta görülmüştür. Gastroenterite atfedilen mortalite ise saptanmamıştır. Literatürde hematolojik maligniteli veya hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda gastroenterit ilişkili komplikasyon oranları genellikle daha yüksek bildirilmiştir (10,47). Bizim serimizde komplikasyon oranlarının bu gruplara kıyasla nispeten düşük, özellikle de mortalite oranlarının belirgin şekilde düşük bulunması dikkat çekicidir. Bu farklılık, çalışmamızdaki hastaların yakın klinik takibi, ishal gelişen olgulara erken müdahale edilmesi, destek tedavisinin hızla başlanması ve ampirik antimikrobiyal tedavilerin yüksek oranda uygulanmasıyla ilişkili olabilir. Frajil hasta grubunda bu tür yaklaşımlar komplikasyonların önlenmesinde ve mortalitenin azaltılmasında kritik rol oynamaktadır.

Çalışmamızda enfeksiyöz etken saptanan ve saptanmayan hastaların özellikleri karşılaştırıldığında, etken saptanan olguların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0,028**). Literatürde de ileri yaşın enfeksiyöz diyare açısından risk faktörü olduğu; bunun hem immünsenesens ile bağırsak mukozal bağışıklığının zayıflaması, hem de komorbiditelerin ve polifarmasinin artmasıyla ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (159). Tedaviye ilişkin değişkenler incelendiğinde, monoklonal antikor **(p=0,003)**, proteazom inhibitörü **(p=0,004)** ve vinka alkaloidleri **(p=0,010)** kullanan hastalarda enfeksiyöz etken saptanma sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu,

immünomodülatör veya immünsüpresif etkiler üzerinden gastrointestinal savunma mekanizmalarının bozulması ile açıklanabilir. Özellikle monoklonal antikorlar arasında rituksimab gibi ajanların B hücrelerini baskılayarak humoral immüniteyi zayıflattığı; proteazom inhibitörlerinin (ör. bortezomib) hem mukozal bariyer bütünlüğünü bozduğu hem de enterik viral/bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu; vinka alkaloidlerinin ise gastrointestinal mukozada hasara yol açarak enfeksiyon riskini artırdığı daha önce de rapor edilmiştir (156,160,161). Buna karşılık, aktif radyoterapi alan hastalarda enfeksiyöz etken saptanma sıklığı anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (**p=0,009**). Bu durum, radyoterapiye bağlı diyarelerin çoğunlukla mukozit, epitelyal hasar ve elektrolit bozukluklarına sekonder gelişmesiyle açıklanabilir. Literatürde de radyoterapiye bağlı ishallerin genellikle enfeksiyöz değil, doğrudan tedaviye bağlı toksisiteye sekonder olduğu vurgulanmaktadır (162). Bulgularımız bu verilerle uyumlu olup, immünsupresif tedavi altındaki hastalarda enfeksiyöz etkenlerin daha sık, radyoterapiye bağlı ishallerde ise daha nadir saptanması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda enfeksiyöz etken saptanan olgularda son 3 ayda sistemik steroid kullanımı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (**p<0,001**) ve bu hastalarda steroid kullanım süresinin de daha uzun olduğu belirlenmiştir (**p=0,008**). Steroidlerin gastrointestinal bariyer bütünlüğünü bozarak ve hücresel/humoral immün yanıtı baskılayarak enfeksiyöz ishale yatkınlığı artırdığı daha önce de bildirilmiştir (163). Ayrıca uzun süreli kullanımın bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek enterik patojenlere duyarlılığı artırabileceği gösterilmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumlu şekilde, steroid maruziyetinin enfeksiyöz etken saptanma riskini artırdığını desteklemektedir.

Nötropeni ile ilişkili bulgular incelendiğinde, ishal başlangıcında nötropeni varlığı etken saptanan grupta daha düşük bulunmuş (**p=0,019**), ancak nötropeni şiddetinin dağılımı farklılık göstermiştir (**p=0,013**). Bu grupta ağır nötropeni oranı daha yüksek, derin nötropeni oranı ise daha düşük saptanmıştır. Bu durum, derin nötropenide immün yanıtın son derece baskılanmış olması nedeniyle enfeksiyöz etkenlerin PCR ile saptanabilir düzeye ulaşamaması, ya da klinik olarak enfeksiyon tablosunun belirginleşmemesi ile açıklanabilir. Buna karşın ağır ancak mutlak derin olmayan nötropenide, sınırlı da olsa inflamatuvar yanıtın varlığı nedeniyle enfeksiyöz etkenlerin daha sık tespit edilebildiği düşünülebilir. Literatürde de nötropenik enterokolit ve enfeksiyöz diyare gelişiminde nötropeni şiddetinin belirleyici rol oynadığı; ancak çok derin nötropenide tipik enfeksiyon bulgularının silikleştiği vurgulanmaktadır (157,164). Enteral ürün kullanımı etken saptanmayan olgularda daha yüksek bulunmuştur

(**p=0,011**). Bu bulgu, enteral beslenmeye bağlı osmotik ya da sekresyonel mekanizmalarla gelişen diyarenin, çoğunlukla enfeksiyöz bir ajan olmadan da görülebileceğini düşündürmektedir. Literatürde de enteral ürünlere sekonder ishalin, özellikle yoğun kemoterapi alan hematoloji hastalarında sık karşılaşılan ve genellikle etken saptanmayan bir durum olduğu belirtilmiştir (165).

Antifungal profilaksi kullanımının dağılımı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş, enfeksiyöz etken saptananlarda daha düşük bulunmuştur (**p=0,003**). Antifungal profilaksinin doğrudan enterik bakteriyel ya da viral enfeksiyonları azaltması beklenmezse de, kandidiyazis gibi fungal süperenfeksiyonların önlenmesi gastrointestinal bariyer bütünlüğünü koruyarak dolaylı olarak enfeksiyöz ishali azaltabilir. Bununla birlikte, literatürde antifungal profilaksinin enterik bakteriyel/viral patojen sıklığını azalttığına dair güçlü kanıt bulunmamaktadır (166). Dolayısıyla bu bulgumuz, antifungal profilaksinin koruyucu etkisi olabileceğine işaret etse de, prospektif çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

Çalışmamızda etken saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında, ishal geliştiğinde antibiyotik kullanım sıklığının etken saptanmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%73,4 vs. %60,6; **p=0,019**). Bu bulgu, antibiyotiklerin gastrointestinal sistemde yan etkilere bağlı olarak ishal gelişiminde de belirleyici olabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde özellikle geniş spektrumlu β-laktamlar, klindamisin, florokinolonlar ve sefalosporinlerin antibiyotik ilişkili ishal ile daha güçlü ilişkili olduğu; piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlerin de risk artışıyla bağlantılı bulunduğu bildirilmektedir (88,115). Çalışmamızda antibiyotik türleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olması, olguların heterojen dağılımı ve çoğunlukla çoklu antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabilir. Febril nötropeni varlığı ise etken saptanmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%60,6 vs. %45,2; **p=0,009**). Bu bulgu, febril nötropeninin sık olarak antibiyotik kullanımını tetiklemesi ve buna bağlı ishallerin artması ile açıklanabilir. Ayrıca febril nötropenide görülen diyare olgularının önemli bir kısmının enfeksiyöz değil, mukozal bariyer hasarı ve kemoterapiye bağlı toksisite gibi etkenlerle ilişkili olabileceği literatürde de vurgulanmıştır (157,164).

Çalışmamızda 24 saatte maksimum ishal sıklığı, etken saptanan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**). Elektrolit imbalansı veya enteral ürün kullanımı gibi enfeksiyöz olmayan ishal sebeplerinin genellikle daha kısa süreli ve düşük yoğunluklu seyretmesi ve enfeksiyöz ajanların bağırsak mukozasında doğrudan inflamasyon ve sıvı

sekresyonunu artırıcı etkisi bu bulgu ile uyumludur. Bununla birlikte, GVHD gibi enfeksiyöz olmayan nedenlerde de çok daha şiddetli diyare görülebildiği bilinmektedir; ancak hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu durum çalışmamıza yeterince yansımamış olabilir. Daha geniş serilerde yapılacak araştırmalar, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ishallerde ishal şiddeti arasındaki farklılıkların daha net ortaya konmasını sağlayacaktır. Yatış günü ile ishal arasındaki süre değerlendirildiğinde, etken saptanan grupta sürenin daha kısa olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (**p=0,004**). Bu bulgu, akut gastroenterit etkenlerinin çoğunlukla toplum kaynaklı olarak ortaya çıkmasıyla uyumludur. Hastanede yatış süresi uzadıkça ishal nedenlerinin çeşitlendiği; antibiyotik ilişkili diyare, kemoterapiye bağlı toksisite, radyoterapiye sekonder mukozit ve elektrolit bozuklukları gibi enfeksiyöz olmayan nedenlerin ön plana çıktığı daha önce de rapor edilmiştir (5,161). Bulgularımız bu verilerle uyumlu olarak, erken dönemde gelişen ishallerde enfeksiyöz etkenlerin daha olası olduğunu, geç dönemde ise multifaktöriyel nedenlerin ön plana çıktığını göstermektedir.

Çalışmamızda sulu ve kanlı ishal görülme oranları açısından etken saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum, klinik semptomların tek başına enfeksiyöz etken varlığını ayırt etmede sınırlı olabileceğini göstermektedir. Literatürde de gastrointestinal enfeksiyonların semptomatolojisinin sıklıkla nonspesifik olduğu; karın ağrısı, bulantı, kusma ve ateş gibi semptomların hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan diyare nedenlerinde benzer şekilde görülebileceği bildirilmektedir (152). Bununla birlikte gaitada mukus varlığı, etken saptanan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p=0,008**). Bu bulgu, özellikle mukozal invazyon yapan bakteriyel ajanların (örn. EPEC, EAEC, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.) mukus sekresyonunu artırıcı etkisiyle uyumlu görünmektedir. Mukusun varlığı ayırıcı tanıda yol gösterici olabilse de, tek başına enfeksiyöz etken lehine kesin belirleyici olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda gaita kültürü sonuçları değerlendirildiğinde, etken saptanan grupta normal enterik flora oranı daha yüksek, etken saptanmayan grupta ise bozulmuş enterik flora oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (**p=0,001**). Bu bulgu, enfeksiyöz etkenlerin saptandığı olgularda bağırsak florasının görece korunmuş olduğunu; buna karşılık etken saptanamayan hastalarda floradaki dengenin bozulmasının ishal gelişiminde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Floradaki bu bozulma; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kemoterapiye bağlı mukozal bariyer hasarı, antifungal profilaksiler, radyoterapi ve

uzun süreli hospitalizasyon gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Literatürde de antibiyotik kullanımına bağlı disbiyozisin özellikle *Clostridioides difficile* dışındaki enfeksiyöz ajanlardan bağımsız olarak ishal gelişiminde belirleyici olabileceği, ayrıca hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapi ve destek tedavilerinin enterik flora üzerinde ciddi bozulmalara yol açtığı vurgulanmaktadır (167). Dolayısıyla çalışmamızda etken saptanmayan olguların önemli bir kısmında ishale katkıda bulunan mekanizma, muhtemelen antibiyotik ilişkili disbiyoz ve kemoterapiye bağlı mukozal bariyer hasarı ile açıklanabilir.

Endo-kolonoskopi yapılma oranları, etken saptanan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0,006**). Bu sonuç, enfeksiyöz etken pozitifliği gösterilen hastalarda çoğunlukla ek endoskopik incelemeye gerek duyulmamasıyla uyumlu bir bulgudur. Ancak dikkat çekici olarak, etken saptanan grupta endoskopi yapılan 5 hastanın 2'sinde (%40,0) eş zamanlı olarak GVHD tanısı konulmuştur. Bu durum, hematolojik maligniteli olgularda enfeksiyöz ve immünolojik nedenlerin birlikte bulunabileceğini göstermektedir. Literatürde de GVHD'nin enfeksiyonlarla eş zamanlı görülebileceği ve ayırıcı tanıda zorluk oluşturabileceği vurgulanmıştır (101). Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde, etken saptanan hastalarda biyopsi sonucunun normal olma oranı daha yüksek bulunmuştur (p=0,044). Bu bulgu, özellikle akut enfeksiyonlarda histopatolojik değişikliklerin sınırlı kalabilmesiyle ilişkili olabilir. Diğer yandan GVHD gibi durumlarda histopatolojik bulgular çok daha belirgin olduğundan, enfeksiyöz nedenlerin biyopsi ile kolaylıkla ayırt edilemeyebileceği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda ayrıca kolonoskopi ile 2 hastada CMV kolit saptanmıştır. Buna karşılık, CMV viremisi olan 79 hasta bulunmasına rağmen kolit gelişimi sadece küçük bir alt grupta gözlenmiştir. Bu durum, viremi varlığının her zaman klinik veya histopatolojik olarak kolit tablosuna yansımayabileceğini göstermektedir. Literatürde de CMV viremisi ile kolit gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olmadığı, doku invazyonu olmaksızın vireminin sık görülebileceği belirtilmiştir (168).

Çalışmamızda tedavi süreleri değerlendirildiğinde, etken saptanan grupta tedavi süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu bulunmuştur (**p<0,01**). Bu bulgu, enfeksiyöz etkenin belirlenmesi durumunda hedefe yönelik tedavi başlanabilmesi ve tedavi kesilme kararının daha kolay verilebilmesiyle açıklanabilir. Buna karşın etken saptanamayan olgularda ampirik tedaviye devam edilmesi, klinisyenin tedavi sonlandırma konusundaki çekinceleri nedeniyle sürelerin uzamasına yol açmaktadır. Komplikasyon oranları karşılaştırıldığında ise etken saptanan hastalarda komplikasyon gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p<0,01**). Bu durum, enfeksiyöz ishallerin immünsuprese popülasyonda daha

ağır klinik seyirle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle akut böbrek yetmezliği komplikasyonunun etken saptanan grupta daha yüksek oranda görülmesi (**p<0,01**), enfeksiyöz ishale bağlı gelişen sıvı-elektrolit kayıplarının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini desteklemektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da hematolojik maligniteli ve transplant hastalarında enfeksiyöz diyarenin mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli faktörlerden biri olduğu, özellikle dehidrasyon ve elektrolit dengesizliklerinin böbrek fonksiyon bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (119,120).

Çalışmamızda etken saptanan ve saptanmayan hastaların kan parametreleri incelendiğinde; **albümin** düzeylerinin etken saptanan grupta anlamlı olarak daha düşük (**p<0,001; cut-off <31,45 g/L**) olduğu, buna karşılık **LDH** düzeylerinin etken saptanmayan grupta daha yüksek (**p<0,001; cut-off >275,5 U/L**) bulunduğu belirlenmiştir. Albümin düşüklüğü, enfeksiyöz süreçlerde artan inflamatuvar yanıt, katabolik durum ve intestinal protein kaybı ile açıklanabilirken; LDH yüksekliği ise esas olarak primer hematolojik maligniteye bağlı hücre yıkımı ve tümör yükü ile ilişkili görünmektedir. İnflamatuvar belirteçlerden **CRP** (**p<0,001; cut-off >40,0 mg/L**) ve **prokalsitonin** (**p<0,001; cut-off >0,16 ng/mL**) düzeylerinin etken saptanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunması ise enfeksiyon varlığında beklenen akut faz yanıtını yansıtmaktadır. Hemogram incelemesinde de lökosit (**p=0,003**; cut-off >0,39×10^9/L), nötrofil (**p=0,010**; cut-off >0,28×10^9/L) ve lenfosit (**p=0,033**; cut-off >0,06×10^9/L) sayılarının enfeksiyöz grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunması, immün yanıtın hematolojik parametrelere yansımasını göstermektedir. Elde edilen cut-off değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunması, bu biyokimyasal parametrelerin klinik karar süreçlerinde destekleyici rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda komplikasyon gelişimi yönünden hastalar karşılaştırıldığında; komplikasyon gelişen hastaların yaşlarının anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır (**p=0,002**). Bu bulgu, ileri yaşın immün yanıtın azalması, komorbidite yükünün artması ve fizyolojik rezervlerin sınırlı olması nedeniyle komplikasyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Nitekim literatürde de yaşın enfeksiyöz nedenlere bağlı mortalite ve komplikasyon riskini artıran bağımsız bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (169). Charlson Komorbidite İndeksi de komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek bulunmuştur **(p<0,001)**. Bu sonuç, komorbidite yükünün komplikasyon gelişiminde belirleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde komorbidite indeksi yüksek olan hastalarda enfeksiyon ilişkili komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (170).

Dikkat çekici olarak, komplikasyon gelişen hastalarda aktif kemoterapi alma oranı anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (**p=0,007**). Ayrıca ishal başlangıcında nötropeni oranı da bu grupta daha düşük saptanmıştır (**p=0,019**). Bu bulgular, aktif kemoterapi ve derin nötropeni varlığında hastaların daha yakın izlenmesi, febril nötropeni protokolleri kapsamında hızlı antibiyotik başlanması ve destek tedavilerinin erken devreye alınması ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla komplikasyonların bu grupta daha düşük oranlarda görülmesi, klinik uygulamada erken müdahalenin koruyucu etkisini yansıtıyor olabilir. Buna karşılık, komplikasyon gelişen hastalarda ishal sürelerinin anlamlı şekilde daha uzun (**p=0,005)** ve 24 saatteki maksimum ishal sıklıklarının daha fazla olduğu (**p<0,001**) belirlenmiştir. Bu bulgu, uzun süreli ve şiddetli diyarenin sıvı-elektrolit dengesizliği, beslenme bozukluğu ve renal fonksiyon bozukluğu gibi komplikasyonların gelişiminde kritik rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde de uzamış diyarenin komplikasyon gelişimi ve mortalite ile güçlü şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (171).

Çalışmamızda etken dağılımlarının komplikasyon gelişimine etkisi incelendiğinde, yalnızca ETEC pozitifliği ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,003**). Bu bulgu, ETEC'nin toksin üretimi ve bağırsakta sıvı elektrolit kaybını doğrudan artırıcı etkileri nedeniyle hastada daha ciddi dehidratasyon, hipovolemi ya da elektrolit bozukluklarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayabileceğini düşündürür. Literatürde ETEC'in yalnızca hafif seyirli ishallerle sınırlı kalmayıp, özellikle çocuklar ve immünsuprese bireylerde ağır klinik tablolara yol açabildiği; hatta bazı suşlarının kolera benzeri yoğun sıvı kaybı ile prezente olabileceği bildirilmiştir (172,173). Ayrıca ETEC ile diğer patojenlerin koenfeksiyonunun hastalığın şiddetini artırabileceği de gösterilmiştir (174). Bu nedenle, komplikasyon gelişimi açısından ETEC pozitif olguların dikkatle izlenmesi, sıvı-elektrolit desteğinin yeterli ve zamanında sağlanması, tedavi sürecinde agresif destek yaklaşımlarının düşünülmesi önemlidir.

Çalışmamızın en önemli güçlü yönlerinden biri, 5 yılı aşkın bir süreyi kapsayan geniş hasta popülasyonunu değerlendirmiş olmasıdır. Bu süreklilik, bulguların klinik açıdan güvenilirliğini ve genellenebilirliğini artırmaktadır. Ayrıca yalnızca hematolojik malignite tanılı erişkin hastaları kapsaması, sonuçların bu özel ve frajil hasta grubuna özgün veriler sunmasını sağlamıştır. Yüksek hasta sayısı, istatistiksel gücü artırarak özellikle alt grup analizlerinde anlamlı sonuçlara ulaşılmasına katkı sağlamıştır. Çalışmamızda bakteriyel, viral ve paraziter etkenlerin aynı anda değerlendirilmesi literatürde nadir görülen bir kapsam genişliği sunarken; inflamatuvar, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ROC analizleri ile birlikte incelenmesi de klinik karar süreçlerinde kullanılabilecek cut-off değerlerinin

belirlenmesine olanak tanımıştır. Tüm bu güçlü yönleriyle çalışmamız, hematolojik maligniteli erişkin hastalarda gastroenterit etkenleri ve komplikasyonlarına ilişkin literatüre değerli katkılar sağlamaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, retrospektif tasarımından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle hastaların tüm klinik verilerine eksiksiz ulaşılamamış, özellikle etken saptanamayan olgularda ishal nedenine ilişkin takip eden hekimin değerlendirmeleri çoğu zaman dosya kayıtlarında yer almamıştır. Bu durum, nonenfeksiyöz ishal nedenlerinin ayrıntılı şekilde sınıflandırılmasını güçleştirmiştir. Bunun yanı sıra, hasta sayısı genel olarak yüksek olmakla birlikte, bazı alt grup analizlerinde vaka sayılarının yetersiz kalması istatistiksel gücü sınırlamış olabilir. Özellikle belirli patojenler veya özel tedavi gruplarına yönelik analizlerde daha büyük serilerle yapılacak prospektif çalışmalar, elde edilen bulguların doğrulanmasına katkı sağlayacaktır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalarda gelişen ishaller; etken dağılımları, klinik özellikler, risk faktörleri ve komplikasyonlar açısından kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Gastroenterit panellerinde %31,2 oranında etken saptanmış olup, olguların çoğunda tek etken pozitifliği izlenmiştir. Etken dağılımında bakteriyel patojenler baskın olup EPEC ilk sırada yer almış, bunu *C. difficile* ve EAEC izlemiştir. Ampirik tedavi uygulamalarına bakıldığında, hastaların yaklaşık %80'ine metronidazol başlanmış olmasına rağmen, bu ilacın kapsadığı patojenlerin sınırlı olduğu görülmüştür. Etken saptanamayan hastaların önemli bir bölümünde ishal nedeni tanımlanamamış, tanımlanabilenlerde ise nötropenik enterokolit ve GVHD öne çıkmıştır. Bu durum, immünkompromize hastalarda ishalin multifaktöriyel nedenlere bağlı olabileceğini, ancak retrospektif veri sınırlılıklarının etkenlerin net şekilde ortaya konmasını güçleştirdiğini göstermektedir. Risk faktörleri değerlendirildiğinde; monoklonal antikor, proteazom inhibitörü ve vinka alkaloidleri kullananlarda enfeksiyöz etken saptanma oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca son 3 ayda sistemik steroid kullanımı ve kullanım süresinin uzunluğu, enfeksiyöz ishal gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Kan parametreleri açısından albümin düşüklüğü (<31,45 g/L), CRP yüksekliği (>40,0 mg/L) ve prokalsitonin yüksekliği (>0,16 ng/mL), enfeksiyöz etken saptananlarda ön plana çıkmıştır. Buna karşılık LDH düzeylerinin >275,5 U/L olması enfeksiyöz etken saptanmayan grupta daha belirgin izlenmiş ve bu bulgu LDH yüksekliğinin esas olarak primer hastalık yükünü yansıttığını düşündürmüştür. Bu parametreler için cut-off değerlerinin belirlenmiş olması, literatüre özgün ve klinik açıdan yol gösterici bir katkı sunmaktadır. Komplikasyonlar tüm hastaların %17,7'sinde görülmüş, özellikle ileri yaş ve yüksek Charlson Komorbidite İndeksi anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Dikkat çekici olarak, yalnızca ETEC pozitifliği komplikasyonlarla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamız hematolojik maligniteli erişkin hastalarda gastroenteritlerin klinik seyri ve risk faktörlerine dair önemli veriler ortaya koymaktadır. Bu bulgular, klinik pratikte ampirik tedavi kararlarının daha rasyonel verilmesine, laboratuvar parametrelerinin cut-off değerleriyle birlikte tanısal süreçte daha etkin kullanılmasına ve komplikasyon riski yüksek hastaların erken dönemde tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Gelecekte yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalarla bu verilerin doğrulanması, daha hedefe yönelik tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Pan T, Zhang J, Wang X, Song Y. Global burden and trends of hematologic malignancies based on Global Cancer Observatory 2022 and Global Burden of Disease 2021. Exp Hematol Oncol. 2025 July 17;14(1):98.

2. Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. Blood. 2017 July 27;130(4):410–23.

3. Berger T, Giladi O, Yahav D, Ben-Zvi H, Pasvolsky O, Shargian-Alon L, et al. Diarrheal Morbidity During Hematopoietic Cell Transplantation: The Diagnostic Yield of Stool Cultures. Infect Dis Ther. 2021 June;10(2):1023–32.

4. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2001 Feb 1;32(3):331–51.

5. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):e45–80.

6. Lee JY, Kim YN, Kim N, Cho KS, Park JY. The clinical features and infectious etiologies of acute diarrhea in immunocompromised hosts. Kosin Med J. 2017 Dec 29;32(2):191–203.

7. Ligero-López J, et al. Diagnosis of gastrointestinal infections: comparison between traditional microbiology and a commercial syndromic molecular-based panel. *FEMS Microbiol Lett*. 2023;370:fnad122.

8. Kwack WG, et al. Outcomes and clinical relevance of stool multiplex bacterial polymerase chain reaction in patients with acute diarrhea: single center experience. *Korean J Intern Med*. 2020;35(2):300-9.

9. Taur Y, Pamer EG. The intestinal microbiota and susceptibility to infection in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis. 2013 Aug;26(4):332–7.

10. Schmidt-Hieber M, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.

11. Laracy JC, Kamboj M, Vardhana SA. Long and persistent COVID-19 in patients with hematologic malignancies: from bench to bedside. Curr Opin Infect Dis. 2022 Aug;35(4):271.

12. Weijie Li MD. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. Exon Publ. 2022 Oct 16;1–21.

13. Board WC, et al. Haematolymphoid tumours [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from:https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tu mours/Haematolymphoid-Tumours-2024

14. Morrison VA. Infections in patients with leukemia and lymphoma. In: Stosor V, Zembower TR, editors. *Infectious complications in cancer patients* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2014 [cited 2025 Jul 26]. p. 319-49.

15. Forcina A, et al. Clinical impact of pretransplant multidrug-resistant Gram-negative colonization in autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(7):1476-82.

16. Sallah YH, et al. Antimicrobial resistance in patients with haematological malignancies: a scoping review. Lancet Oncol. 2025 May 1;26(5):e242–52.

17. Park KH, et al. Impact of multidrug resistance on outcomes in hematologic cancer patients with bacterial bloodstream infections. Sci Rep. 2024 July 7;14(1):15622.

18. Roessner PM, Seiffert M. T-cells in chronic lymphocytic leukemia: Guardians or drivers of disease? Leukemia. 2020 Aug;34(8):2012–24.

19. A A, et al. Secondary immunodeficiency in hematological malignancies: focus on multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Oct 25 [cited 2025 Jul 26];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34759921/

20. Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. Infect Dis Ther. 2017 Mar 1;6(1):69–83.

21. Delgado A, Guddati AK. Infections in Hospitalized Cancer Patients. World J Oncol. 2021 Dec 8;12(6):195–205.

22. Michniacki TF, et al. Immune suppression in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: Eisen HJ, editor. *Pharmacology of immunosuppression* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2025 Jul 26]. p. 209-43. Available from: https://doi.org/10.1007/164_2021_544

23. S G, et al. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 26];144. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19779888/

24. Aljagthmi AA, Abdel-Aziz AK. Hematopoietic stem cells: Understanding the mechanisms to unleash the therapeutic potential of hematopoietic stem cell transplantation. Stem Cell Res Ther. 2025 Feb 10;16(1):60.

25. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. Korean J Intern Med. 2018 Feb 27;33(2):256–76.

26. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2012 July;19(4):324.

27. Schroeder MA, DiPersio JF. Mouse models of graft-versus-host disease: advances and limitations. Dis Model Mech. 2011 May 1;4(3):318–33.

28. DeFilipp Z, et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium. Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):4278–84.

29. Ogonek J, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2025 Jul 26];7. Available from:https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2016.00507/full

30. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. Infect Dis Clin North Am. 2010 June 1;24(2):257–72.

31. Marty FM, et al. Infection in the hematopoietic stem cell transplant recipient. In: Soiffer RJ, editor. *Hematopoietic stem cell transplantation* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2008 [cited 2025 Jul 26]. p. 421-48.

32. Jeon S, Lee WK, Lee Y, Lee DG, Lee JW. Risk Factors for Cytomegalovirus Retinitis in Patients with Cytomegalovirus Viremia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Ophthalmology. 2012 Sept 1;119(9):1892–8.

33. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. Int J Hematol. 2012 Dec 1;96(6):748–57.

34. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Oct 1;15(10):1143–238.

35. Nucci M, Anaissie EJ. Prevention of Infections in Patients with Hematological Malignancies. In: Wiernik PH, Dutcher JP, Gertz MA, editors. Neoplastic Diseases of the Blood [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2025 July 26]. p. 1047–62.

36. Deziel PJ, Razonable R. Anti-infective chemoprophylaxis after solid-organ transplantation. Expert Rev Clin Immunol. 2018 June 3;14(6):469–79.

37. Shahid Z, et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies. Transplant Cell Ther. 2024 Oct 1;30(10):955–69.

38. Gafter-Gvili A, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):979-95.

39. Gafter-Gvili A, et al. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007 Jan 1;59(1):5–22.

40. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. Br J Haematol. 1994;88(1):209–12.

41. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG, Chapel HM, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The Lancet. 1994 Apr 30;343(8905):1059–63.

42. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin Prophylaxis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):770–81.

43. Mm O, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* [Internet]. 1996 Jun [cited 2025 Jul 26];100(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8678082/

44. Ka M, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood [Internet]. 2000 Sept 15 [cited 2025 July 26];96(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979947/

45. Slavin MA, et al. Efficacy and Safety of Fluconazole Prophylaxis for Fungal Infections after Marrow Transplantation—A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. J Infect Dis. 1995 June 1;171(6):1545–52.

46. Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1–60.

47. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Oct 1;15(10):1143–238.

48. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. Blood. 2014 Dec 18;124(26):3858–69.

49. Chen K, et al. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2018 Aug 28;2(16):2159–75.

50. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Oct 1;24(10):2101–9.

51. Green ML, et al. Efficacy of a Viral Load-Based, Risk-Adapted, Preemptive Treatment Strategy for Prevention of Cytomegalovirus Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Nov 1;18(11):1687–99.

52. Yahav D, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2009 Dec 1;45(18):3131–48.

53. Zhou X, Zhang S, Fan J, Zhu X, Hu S. Risk factors for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. Clin Transplant. 2023;37(11):e15121.

54. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. Expert Opin Pharmacother. 2021 Aug 13;22(12):1579–92.

55. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Intern Med J. 2014;44(12b):1350–63.

56. Onuora S. PJP prophylaxis with rituximab. Nat Rev Rheumatol. 2023 July;19(7):395–395.

57. de Truchis P, de Truchis A. Diarrhées aiguës infectieuses. Presse Médicale. 2007 Apr 1;36(4, Part 2):695–705.

58. Sabol VK, Carlson KK. Diarrhea: applying research to bedside practice. AACN Adv Crit Care. 2007;18(1):32–44.

59. Siciliano V, Nista EC, Rosà T, Brigida M, Franceschi F. Clinical Management of Infectious Diarrhea. Rev Recent Clin Trials. 2020;15(4):298–308.

60. Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. Gut Liver. 2014 Jan;8(1):1–6.

61. Monasterio C, Hartl C, Hasselblatt P. [Acute and chronic diarrhea: a roadmap to differential diagnosis and therapy]. Dtsch Med Wochenschr 1946. 2020 Sept;145(18):1325–36.

62. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the Immunocompromised Patient. Gastroenterol Clin North Am. 2012 Sept 1;41(3):677–701.

63. Juckett, Gregory, and Rupal Trivedi. “Evaluation of chronic diarrhea.” American family physician vol. 84,10 (2011): 1119-26.

64. Kotton CN, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 June;102(6):900.

65. Praet JTV, et al. Infectious diarrhea after allogeneic hematopoietic cell transplantation assessed by a multiplex polymerase chain reaction assay. Int J Infect Dis. 2023 Feb 1;127:17–22.

66. Mehta, Sanjay, and Lori Fantry. “Gastrointestinal infections in the immunocompromised host.” Current opinion in gastroenterology vol. 21,1 (2005): 39-43.

67. Bossi P, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29:iv126–42.

68. Andreyev J, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Lancet Oncol. 2014 Sept 1;15(10):e447–60.

69. Robak K, Zambonelli J, Bilinski J, Basak GW. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: beyond graft-versus-host disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 May;29(5):495.

70. Santoiemma PP, Ison MG, Angarone MP. Newer approaches in diagnosis of diarrhea in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis. 2019 Oct;32(5):461–7.

71. Şahinkaya Ş, Ture Z, Unal A, Ünüvar GK, Kılıç AU. Determination of Risk Factors for Infectious Diarrhea in Patients with Hematological Malignancy. Infect Chemother. 2024 June;56(2):239–46.

72. Alejo-Cancho I, et al. Evaluation of a multiplex panel for the diagnosis of acute infectious diarrhea in immunocompromised hematologic patients. PloS One. 2017;12(11):e0187458.

73. Meier JL. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations. Gastroenterol Clin North Am. 2021 June;50(2):305–22.

74. Hebbard AIT, et al. The epidemiology of Clostridium difficile infection in patients with cancer. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016 Nov;14(11):1077–85.

75. Herranz-Ulldemolins S, et al. Etiological, Clinical, and Epidemiological Characteristics of Acute Viral Gastroenteritis in an Adult Population in a Tertiary Level Hospital in Spain. Infect Dis Ther. 2025 Jan 1;14(1):121–32.

76. Chamseddine S, Chmaisse A, Akel I, Zein ZE, Khalil S, Raad SA, et al. Epidemiology and clinical characteristics of viral infections in hospitalized children and adolescents with cancer in Lebanon. PLOS ONE. 2020 Sept 22;15(9):e0239258.

77. Pang XL, Preiksaitis JK, Lee BE. Enhanced enteric virus detection in sporadic gastroenteritis using a multi-target real-time PCR panel: a one-year study. J Med Virol. 2014 Sept;86(9):1594–601.

78. Castillo Almeida NE, Cichon CJ, Gomez CA. How I approach diarrhea in hematological transplant patients: A practical tool. Transpl Infect Dis. 2023;25(S1):e14184.

79. Schmidt-Hieber M, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018 Jan 1;97(1):31–49.

80. Reddy NA, Raj K, Lashkari HP. Norovirus Infection in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Infect Chemother. 2023 Sept 1;55(3):403–7.

81. Akahoshi Y, et al. Cytomegalovirus gastroenteritis in patients with acute graft-versus-host disease. Blood Adv. 2022 Jan 25;6(2):574–84.

82. Bhutani D, Dyson G, Manasa R, Deol A, Ratanatharathorn V, Ayash L, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus viremia and gastroenteritis in patients with gastrointestinal graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2015 Jan;21(1):159–64.

83. Russo D, Schmitt M, Pilorge S, Stelljes M, Kawakita T, Teal VL, et al. Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2024 Feb;11(2):e127–35.

84. van Burik JA, Lawatsch EJ, DeFor TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus enteritis among hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2001;7(12):674–9.

85. Akhondi H, Goldin J, Simonsen KA. Bacterial Diarrhea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 July 28]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551643/

86. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1539–48.

87. Neemann K, Freifeld A. Clostridium difficile-Associated Diarrhea in the Oncology Patient. J Oncol Pract. 2017 Jan;13(1):25–30.

88. Mansour M, et al. Clostridioides difficile infection in hospitalized patients with leukemia: A nationwide analysis of incidence and outcomes. J Clin Oncol. 2022 June;40(16_suppl):e19042–e19042.

89. Kotloff KL. Bacterial diarrhoea. Curr Opin Pediatr. 2022 Apr 1;34(2):147–55.

90. Fatima R, Nguyen AD, Aziz M. Enterohemorrhagic Escherichia coli. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 July 28]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519509/

91. Bednarska M, et al. Prevalence of Cryptosporidium, Blastocystis, and other opportunistic infections in patients with primary and acquired immunodeficiency. Parasitol Res. 2018 Sept;117(9):2869–79.

92. Marcos LA, Gotuzzo E. Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis. 2013 Aug;26(4):295.

93. Tong H van, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Parasite Infection, Carcinogenesis and Human Malignancy. eBioMedicine. 2017 Feb 1;15:12–23.

94. Łanocha A, Łanocha-Arendarczyk N, Wilczyńska D, Zdziarska B, Kosik-Bogacka D. Protozoan Intestinal Parasitic Infection in Patients with Hematological Malignancies. J Clin Med. 2022 Jan;11(10):2847.

95. Bahadorizadeh L, et al. Prevalence and molecular identification of protozoan intestinal parasitic infections in cancer patients and a control group. BMC Infect Dis. 2024 Nov 27;24(1):1355.

96. Kaya F, et al. Investigation of intestinal protozoon prevalence in immunocompromised patients at a university hospital. *Turk J Parasitol* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2025 Jul 28]; Available from:https://turkiyeparazitolderg.org/articles/investigation-of-intestinal-protozoon-prevalence-in-immunocompromised-patients-at-a-university-hospital/tpd.galenos.2020.6819

97. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JRM, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. Surg Infect. 2009 June;10(3):307–14.

98. Babakhanlou R, Ravandi-Kashani F, Kontoyiannis DP. Neutropenic Enterocolitis: An Uncommon, but Fearsome Complication of Leukemia. J Hematol. 2023 Apr;12(2):59–65.

99. Inga EE, Badireddy M. Neutropenic Enterocolitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 July 28]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559057/

100. Gutiérrez A, Bellido-Caparó Á, Gallegos-Serruto G, Tagle M, Hernández J. Neutropenic Enterocolitis: Case report and literature review. Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru. 2022;42(3):188–92.

101. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet Lond Engl. 2009 May 2;373(9674):1550–61.

102. Ross WA, Couriel D. Colonic graft-versus-host disease. Curr Opin Gastroenterol. 2005 Jan;21(1):64–9.

103. Fredricks DN. The gut microbiota and graft-versus-host disease. J Clin Invest. 2019 May 1;129(5):1808–17.

104. Martin PJ, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2012 Aug;18(8):1150–63.

105. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2167–79.

106. Rørvik SD, et al. [Chronic graft-versus-host disease]. Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke. 2023 Mar 14;143(4).

107. Akbarali HI, Muchhala KH, Jessup DK, Cheatham S. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. Adv Cancer Res. 2022;155:131–66.

108. Sougiannis AT, VanderVeen BN, Davis JM, Fan D, Murphy EA. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021 May 1;320(5):G712–9.

109. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol. 2010 Jan;2(1):51–63.

110. Blijlevens NMA. Implications of treatment-induced mucosal barrier injury. Curr Opin Oncol. 2005 Nov;17(6):605–10.

111. White KL, et al. Randomised clinical trial of a gastrointestinal care bundle to reduce symptoms in patients with pelvic cancer undergoing chemoradiotherapy. BMJ Open Gastroenterol. 2020 Aug 7;7(1):e000432.

112. Keely SJ, Barrett KE. Intestinal secretory mechanisms and diarrhea. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2022 Apr 1;322(4):G405–20.

113. Oronsky B, Caroen S, Oronsky A, Dobalian VE, Oronsky N, Lybeck M, et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(5):895–907.

114. Robak T, Korycka A, Kasznicki M, Wrzesien-Kus A, Smolewski P. Purine nucleoside analogues for the treatment of hematological malignancies: pharmacology and clinical applications. Curr Cancer Drug Targets. 2005 Sept;5(6):421–44.

115. Abad CLR, Safdar N. A Review of Clostridioides difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2021 June;50(2):323–40.

116. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002 Jan 31;346(5):334–9.

117. Turner NA, Saullo JL, Polage CR. Healthcare associated diarrhea, not Clostridioides difficile. Curr Opin Infect Dis. 2020 Aug;33(4):319–26.

118. Gungabissoon U, et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015 May;39(4):441–8.

119. Guven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: a retrospective cohort study (1997-2001). Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2006 Jan;14(1):52–5.

120. Bogari MH, Munshi A, Almuntashiri S, Bogari A, Abdullah AS, Albadri M, et al. Acute gastroenteritis-related acute kidney injury in a tertiary care center. Ann Saudi Med. 2023;43(2):82–9.

121. Tello L, Perez-Freytes R. Fluid and Electrolyte Therapy During Vomiting and Diarrhea. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017 Mar;47(2):505–19.

122. Reddy BR, et al. Oral Fluid, Electrolytes, and Energy Management in Various Adult and Geriatric Illnesses beyond Diarrhea: An Indian Expert Panel Delphi Consensus Recommendation. J Assoc Physicians India. 2024 June;72(6S):39–56.

123. Cymbal M, Chatterjee A, Baggott B, Auron M. Management of Clostridioides difficile Infection: Diagnosis, Treatment, and Future Perspectives. Am J Med. 2024 July;137(7):571–6.

124. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. Hematol Oncol Clin North Am. 2010 June;24(3):577–84.

125. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2017 Sept;17(9):909–48.

126. Finnerty CC, Herndon DN, Lee JO, Rodriguez NA, Al-Haj IH, Wurzer P, et al. Morbidity and mortality in severely burned children with Clostridium difficile-associated diarrhea. Surgery. 2016 June;159(6):1631–7.

127. Turgeon DK, Fritsche TR. Laboratory approaches to infectious diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2001 Sept;30(3):693–707.

128. Garcia LS. Diagnostic medical parasitology. In: Manual of commercial methods in clinical microbiology. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2001. p. 274-305.

129. Mauriello A, Mari A, Nseir W, Saracco GM, Pellicano R. Diarrhea due to parasites: a short, updated point of view from the clinical setting. Minerva Gastroenterol. 2022 Dec;68(4):463–9.

130. Bessède E, Delcamp A, Sifré E, Buissonnière A, Mégraud F. New Methods for Detection of Campylobacters in Stool Samples in Comparison to Culture▽. J Clin Microbiol. 2011 Mar;49(3):941–4.

131. Alzaher MZ, Almugahwi AA, Almulla AA, Almeer HH, Alshammasi MM, El-Badry AA. Diagnostic yield of stool culture and probable predictive factors. Acta Bio-Medica Atenei Parm. 2022 Dec 16;93(6):e2022302.

132. Lee JY, Cho SY, Hwang HSH, Ryu JY, Lee J, Song ID, et al. Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness. Medicine (Baltimore). 2017 July;96(30):e7641.

133. Mawazo A, Bwire GM, Matee MIN. Performance of Widal test and stool culture in the diagnosis of typhoid fever among suspected patients in Dar es Salaam, Tanzania. BMC Res Notes. 2019 June 5;12(1):316.

134. Momčilović S, Cantacessi C, Arsić-Arsenijević V, Otranto D, Tasić-Otašević S. Rapid diagnosis of parasitic diseases: current scenario and future needs. Clin Microbiol Infect. 2019 Mar 1;25(3):290–309.

135. Fofiu C, Dobru D, Andone A, Nyulas VA, Boeriu A. Clinical Impact of Stool Polymerase Chain Reaction (PCR) Testing in Hospitalized Patients with Acute Diarrhea: A Retrospective Observational Study. Biomedicines. 2025 May;13(5):1155.

136. Zboromyrska Y, Vila J. Advanced PCR-based molecular diagnosis of gastrointestinal infections: challenges and opportunities. Expert Rev Mol Diagn. 2016 June 2;16(6):631–40.

137. Ahn JS, Seo SI, Kim J, Kim T, Kang JG, Kim HS, et al. Efficacy of stool multiplex polymerase chain reaction assay in adult patients with acute infectious diarrhea. World J Clin Cases. 2020 Sept 6;8(17):3708–17.

138. Khare R, et al. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. J Clin Microbiol. 2014 Oct;52(10):3667–73.

139. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, Girello A, Premoli M, Bava E, et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorragic diarrhea. BMC Microbiol. 2017 May 12;17(1):111.

140. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. J Clin Microbiol. 2015 Mar;53(3):915–25.

141. Amjad M. An Overview of the Molecular Methods in the Diagnosis of Gastrointestinal Infectious Diseases. Int J Microbiol. 2020 Mar 24;2020:8135724.

142. Salazar-Arenas JA, et al. Clinical and microbiological profile of patients with diarrhea evaluated using gastrointestinal panel in a high-complexity center. BMC Gastroenterology. 2025;25(1):39.

143. Zhang, Hongwei et al. Multiplex polymerase chain reaction tests for detection of pathogens associated with gastroenteritis. Clinics in laboratory medicine vol. 35,2 (2015): 461-86.

144. Jitmuang A, et al. Multiplex gastrointestinal panel testing in hospitalized patients with acute diarrhea in Thailand. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(7):ofae322.

145. Ford CD, et al. Multiplexed gastrointestinal PCR panels for the evaluation of diarrhea in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(8):814.e1-814.e7.

146. Burnham CA, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):604-30.

147. Mohtar J, Mallah H, Mardirossian JM, El-Bikai R, El Jisr T, Soussi S, et al. Enhancing enteric pathogen detection: implementation and impact of multiplex PCR for improved diagnosis and surveillance. *BMC Infect Dis*. 2024;24:171.

148. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol*. 2009;44(1):1-8.

149. Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):85-94.

150. Soares R, Tasca T. Giardiasis: an update review on sensitivity and specificity of methods for laboratorial diagnosis. *J Microbiol Methods*. 2016;129:98-102.

151. Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. Understanding *Clostridium difficile* colonization. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):e00021-17.

152. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):602-22.

153. Narsana N, et al. Treating adenovirus infection in transplant populations: therapeutic options beyond cidofovir?. *Viruses*. 2025;17(5):599.

154. Florio, Giulia et al. Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia vol. 40,Suppl 81 2023-S81. 3 Oct. 2023

155. Li Y, et al. Electrolyte and acid-base disorders in cancer patients and its impact on clinical outcomes: evidence from a real-world study in China. *Ren Fail*. 2020;42(1):234-43.

156. Shah J, et al. Gastrointestinal toxicities of proteasome inhibitor therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(7):334.

157. Gorschlüter M, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol*. 2005;75:1-13.

158. Kujawska J, et al. Recent advances in acute gastrointestinal graft versus host disease (aGvHD): aspects of steroid-resistant disease. *Ann Hematol*. 2025;104(2):855-65.

159. Dumic I, et al. Gastrointestinal tract disorders in older age. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:6757524.

160. Salvana EMT, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):274-90.

161. Khan SA, Wingard JR. Infection and mucosal injury in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;29:31-6.

162. Gao D, et al. Radiation-induced intestinal injury: molecular mechanisms and therapeutic status. *DNA Cell Biol*. 2024;43(11):537-48.

163. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-76.

164. van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol*. 2014;167(4):441-52.

165. Whelan K. Enteral-tube-feeding diarrhoea: manipulating the colonic microbiota with probiotics and prebiotics. *Proc Nutr Soc*. 2007;66(3):299-306.

166. Lee CH et al. Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jul 27;62(8):e00355-18.

167. Taur, Ying et al. “The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.” *Blood* vol. 124,7 (2014): 1174-82.

168. Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2666.

169. Kirk, M D et al. “Gastroenteritis in older people living in the community: results of two Australian surveys.” *Epidemiology and infection* vol. 140,11 (2012): 2028-36.

170. Kurtaran B, et al. A snapshot of geriatric infections in Turkey: ratio of geriatric inpatients in hospitals and evaluation of their infectious diseases: a multicenter point prevalence study. *Int J Infect Dis*. 2020;100:337-42.

171. DuPont HL. Persistent diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2016;315(24):2712-23.

172. Sheikh A, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* heat-labile toxin drives enteropathic changes in small intestinal epithelia. *Nat Commun*. 2022;13(1):6886.

173. Sack DA, Bourgeois AL, Chakraborty S. Building a broader understanding of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Open Forum Infect Dis*. 2025;12(7):ofaf376.

174. Amin MA, et al. Coinfection and clinical impact of enterotoxigenic *Escherichia coli* harboring diverse toxin variants and colonization factors: 2017-2022. *Int J Infect Dis*. 2025;151:107365.