

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM

DALI



**SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYON HASTALARINDA
İSHAL ETKENLERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Emine Kuru İnci

Ankara / 2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM

DALI



**SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYON HASTALARINDA
İSHAL ETKENLERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Emine Kuru İnci

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hande Arslan

Ankara / 2005

TEŞEKKÜR

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisasımı beklentilerim doğrultusunda en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta Sayın Rektör Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, eğitimimin ve tezimin her aşamasında çok büyük emeği olan tez danışmanım İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Hande Arslan'a müteşekkirim.

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Funda Ergin Timurkaynak, Sayın Dr. Özlem Kurt Azap'a, tezimin oluşumunda sağladıkları yardım ve dayanışmadan dolayı Sayın Dr. Füsun Can, Sayın Dr. Müge Demirbilek, Sayın Dr. Zübeyde Arat'a, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji araştırma görevlisi arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Mikrobiyoloji Laboratuvar ekibine, sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim ailem ve eşim Fatih Emin'e çok teşekkür ederim.

Dr. Emine Kuru İnci

ÖZET

İshal solid organ transplantasyon (SOT) hastalarında sık rastlanılan gastrointestinal komplikasyonlardan biridir. İshal nedenlerini tanımlamak zor olabilir. Bakteriyel, paraziter, viral ve fungal olabileceği gibi, immünsüpresiflere, antibiyotiklere, inflamatuvar bağırsak hastalıklarına bağlı olarakta gelişebilir.

Bu çalışmada amacımız ülkemizde transplantasyon hastalarında gelişen ishallerin etiyolojisini ve prognozunu incelemek ve immünsüpresif olmayan kişilere (normal popülasyona) göre farklılıkları belirlemektir.

Bu amaçla bir yıllık dönem içinde hastanemize 52 ishal atağı ile başvuran 43 SOT hastası ve eş zamanlı olarak 52 immünsüprese olmayan ishalleri hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların klinik sorgulamasının ardından etiyolojiye yönelik dışkı incelemeleri yapıldı ve dışkının direkt ve boyalı mikroskopik incelemesi, amip antijeni için ELİSA incelemesi, bakteriyolojik kültür, *C. difficile* toksin A incelemesi, Rotavirus ve enterik Adenovirus için immünkromotografik assay, CMV düşünülen vakalarda CMV pp65 antijenemi testi ve endoskopi-biyopsi incelemesi ile ishal etiyolojisi araştırıldı. Bu incelemeler ile etkeni aydınlatılmayan hastalarda öykü ve hariç bırakma yöntemiyle uyumlu bulunanlar ilaç ilişkili ishal olarak tanımlandı.

Yapılan incelemeler sonucunda SOT hastalarının %84.6'sının etiyolojisi aydınlatıldı. İki grup arasında infeksiyöz ishal etkenlerinden CMV ve *Cryptosporidium spp.* SOT hastalarında anlamlı olarak yüksek oranda bulundu. Yine SOT hastalarında 9'u tekrarlayan ishal atağı ile 2. kez başvurdu. Bu tekrarlayan ishal ataklarının %33.3'ü *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium spp.* (paraziter etkenler) ile gelişmişti ve bu klinik tablolar relaps olarak değerlendirildi. SOT hastalarının 5'inde aldıkları immünsüpresif tedavilere bağlı olarak gelişen ishaller saptandı.

Sonuç olarak ishallerde erken ve uygun tedavinin yapılabilmesi için toplumda sık rastlanmayan etkenlerin SOT hastalarında ishale neden olabileceğinin bilinerek bu hastalarda ek tanısal testlerin ve invazif girişimlerin uygulanması gereklidir. Yine bazı etkenler ile tekrarlayan ataklar ve kronik seyir izleyebilen klinik tabloların görülebileceği bilinmeli ve bu hastalarda tedavi sonrası dışkı kontrolleri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İnfeksiyöz ishal etkenleri, noninfeksiyöz ishal etkenleri, SOT hastaları

ABSTRACT

Diarrhea is one of the most common gastrointestinal complications in solid organ transplant (SOT) patients. Its causes may be difficult to identify. In addition to bacterial, parasitic, viral, or fungal causes, it may also develop due to immunosuppressive agents, antibiotics, or inflammatory bowel diseases.

The aim of this study is to review etiology and outcome of diarrhea episodes in transplant recipients, and to compare with those in non-immunosuppressive patients.

The study group included 43 SOT patients with 52 diarrhea episodes and 52 non-immunosuppressive patients with diarrhea admitted to Başkent University Hospital in Ankara during one year period.

After the clinical assessment of the patients, the etiology of diarrhea was evaluated by using the following: direct and dyed microscopic investigations of stool, ELISA investigation for amebic antigen, bacteriologic culture, investigation of *C. difficile* toxin A, immunochromatographic assay for Rotavirus and Adenovirus, and also Cytomegalovirus (CMV) pp65 antigenemia assay and endoscopy-biopsy in patients who are suspected for CMV disease. Among undiagnosed patients using those methods, drug-associated diarrhea cases are identified by patient history and exclusion.

The etiology of the 84.6% of the SOT patients is determined. The frequency of CMV and *Cryptosporidium spp.* related diarrhea was significantly higher in SOT patients. 9 of the SOT patients readmitted for recurring diarrhea. In 33.3% of these cases the causes were *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium spp.*, and they were evaluated as relapses. In 5 of the SOT patients the diarrhea was due to immunosuppressive agents they received.

In conclusion, for early and appropriate treatment of diarrhea in SOT patients, use of additional investigational methods may be in order, because they may be due to the uncommon causes seen in non-immunosuppressive patients. In addition, it should be noted that recurrent attacks and chronic features may be seen due to some organisms, so that stool examinations should be considered after treatment in these patients.

Key words: Infectious diarrhea agents, non-infectious diarrhea agents, SOT patients

KISALTMALAR

AIDS:	Edinsel immünyetmezlik sendromu
ATG:	Anti-timosit globulin
ABY:	Akut böbrek yetmezliği
BSB:	Bağışıklık sistemi baskılanmamış
CMV:	Human Cytomegalovirus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
GİS:	Gastrointestinal sistem
HIV:	Human immunodeficiency virus
HSV:	Herpes simplex virus
Ig:	İmmünglobulin
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
MMF:	Mikofenolat mofetil
OKT3:	Anti-T monoklonal antikor
SOT:	Solid organ transplantasyonu

İÇİNDEKİLER

SAYFA NUMARASI

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İshal ve önemi.....	2
2.1.1. İshal tanımı ve etiyolojik ajanlar.....	2
2.1.2. İshal patogenezi.....	3
2.1.3. İshalde semptom ve bulgular.....	4
2.1.4. İshalde tanı.....	5
2.2. Transplantasyon, immünsüpresyon ve infeksiyon.....	7
2.2.1. Transplantasyon ve ishal.....	9
2.3. Transplantasyon hastalarında ishal etkenleri.....	12
2.3.1. İmmünsüpresif tedaviler ile ilişkili ishaller.....	12
2.3.2. İmmünsüpresif tedaviler dışındaki diğer ilaçlar ve metabolik hastalıklarla ilişkili shaller.....	14
2.3.3. İnfeksiyöz ishaller.....	15
2.3.3.1. Bakteriyel ishaller.....	15
2.3.3.2. Paraziter ishaller.....	17
2.3.3.3. Viral ishaller.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	.. 45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR.....	71
Ek 1. İshalli hasta izlem formu.....	78

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde solid organ transplantasyonu (SOT) giderek artan oranda uygulanan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Bu hasta grubunda immünsüpresif ajanlara bağlı hücresel immünite defektinin gelişmesi, anatomik bariyerlerin bozulması ve endojen floradaki değişiklikler nedeniyle bakteriyel, viral, fungal ve paraziter infeksiyonlara duyarlılığın arttığı gözlenmektedir.

Transplantasyon sonrası hastalarda sık hospitalizasyon, uygulanan immünsüpresif tedavi ve ilaç yan etkilerine bağlı olarak gastrointestinal sisteme (GİS) ait klinik bulgular sık görülmektedir. İshal bu bulguların başında gelmektedir. Bu hastalarda ishal normal konaktakinden farklı bazı özellikler göstermektedir. Normal popülasyona göre daha sık görülmekte, olağan etkenlerle ciddi hatta ölümcül bir seyir gösterebilen, birden fazla sayıda ajanın etken olduğu, uzun ve ağır seyirli, sık nükslerin görüldüğü, tanı-tedavinin çok daha güç olduğu tablolara neden olabilmektedir. Ayrıca *Human Cytomegalovirus* (CMV) gibi olağandışı patojenler ve *Clostridium difficile* gibi nozokomiyal etkenler ile infeksiyonlar normal popülasyona oranla daha sık gelişmektedir. Yine bu hastalarda normalde spontan iyileşme görülen parazit infeksiyonları ölümlere yol açabilen tablolara neden olabilmektedir. Bu hastalarda ishaller infeksiyöz nedenlerle meydana gelebileceği gibi noninfeksiyöz nedenlerle de (gıda, besin allerjileri, nonspesifik besin intoleransı, hospitalizasyon, nütrisyon tedavisi, ilaçlar, immünsüpresif tedavi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları , malignensi gibi) görülebilir.

Transplantasyon sonrası bireylerde sık görülen bu tablonun tedavisinin erken ve doğru şekilde yapılabilmesi ve korunmanın sağlanabilmesi için etiyolojik ajanların belirlenmesi oldukça önemlidir.

Ülkemizde normal popülasyondaki ishal etkenlerini araştırmaya yönelik çalışmaların varlığına karşın SOT yapılan hastalarda görülen ishal etkenlerinin belirlenmesine yönelik olarak yapılan çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmada amacımız bu hasta grubundaki ishalin klinik özelliklerini ve etiyolojik ajanları saptamak ve normal popülasyona göre farklılıkları belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İSHAL VE ÖNEMİ

İshal infeksiyöz ve noninfeksiyöz çok çeşitli nedenlerle meydana gelebilen bir semptomdur. İshal ile seyreden hastalıklar tüm dünyada her yaştan insanı etkileyen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Dünyada her yıl çoğunluğunu çocukların oluşturduğu 3.5 milyondan fazla kişi ishal nedeni ile ölmektedir ve erişkinlerde de yılda 1-2 kez görülen ishaller önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ishalle mücadele amacı ile başlattığı program sayesinde ölen çocuk sayısı son 10 yılda azalma göstermiştir. Ancak ishal semptomunun görülme sıklığında azalma görülmemiştir (1, 2, 3, 4).

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ishaller; kötü hijyen şartları, iyi beslenememe, toplu yaşama, yetersiz alt yapı ve sanitasyonun eksikliği nedeni ile sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise Human immunodeficiency virus (HIV) ile infekte olan, malignite nedeni ile kemoterapi veya radyoterapi ya da transplantasyon sonrası immümsüpressif tedavi alan hastalarda, immün yetmezliklerinin tipine bağlı olarak gelişen ağır ve kronik seyredabilen infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedeni ishallere sık rastlanmaktadır (2, 5, 6).

2.1.1. İSHAL TANIMI ve ETİYOLOJİK AJANLAR

İshal; günde 3 kezden fazla sayıda, cıvık kıvamda ya da sulu dışkılama ve/veya dışkı miktarının günlük 200 gramın üzerinde ve su içeriğinin %80'den fazla olması şeklinde tanımlanır. İnfeksiyöz ve infeksiyöz olmayan, çeşitli nedenlerle meydana gelebilen bir semptomdur. Akut ishaller genellikle iki haftadan uzun sürmezler ve büyük bölümünün nedeni infeksiyözdür. Buna karşın aralıklı ya da kesintisiz olarak iki-üç haftadan uzun süren ishaller kronik ishal olarak kabul edilir ve genellikle infeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkar (1, 2, 7).

İshal bulgusu bir çok nedene bağlı olarak gelişmektedir. 1960'ların sonlarına kadar ancak %11-20'si etiyolojik açıdan tanımlanabilirken, klinik yaklaşımların değişmesi, girişimsel tetkiklerin uygulanabilirliğinin artması ve laboratuvar olanaklarının gelişmesi ile bu oran %65-85'lere yükselmiştir (1, 6).

İshal nedenleri infeksiyöz ve noninfeksiyöz olarak iki grupta incelenebilir.

a) İnfeksiyöz nedenler:

Bakteriler: Sık olarak karşılaşılan bakteriyel etkenler; Enterotoksijenik *E.coli*, Enterohemorajik *Escherichia coli*, Enteroinvazif *E.coli*, *Salmonella typhi*, Tifi dışı *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, diğer *Vibrio spp.*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *C. difficile* ve *Aeromonas spp.*'dir. Nadir olarak karşılaşılan bakteriyel etkenler ise; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Edwardsiella tarda*, *Bacteroides fragilis*, *Hafnia alvei*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* ve *Mycobacterium avium complex* olarak sayılabilir.

Virusler: *Rotavirus*, *Coronavirus*, *Pestivirus*, *Norwalk virus*, *Picornavirus*, *Torovirus*, *Calicivirus*, HIV, *Astrovirus*, Enterik *Adenovirus*, CMV ishal etkeni olarak karşımıza çıkar.

Parazitler: Protozoonlar'dan *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli*, *Sarcocystis spp.*, *Blastocystis hominis*, *Microsporidium spp.* ve *Balantidium coli*; helmintlerden *Trichuris trichura*, *Hymenolepsis nana*, *Taenia saginata*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis*, *Schistosoma mansoni*, *Capillaria philiiensis*, ishale neden olabilir.

Mantar: *Candida albicans*, ishal nedeni olarak karşımıza çıkabilir.

b) Non-infeksiyöz nedenler:

İlaçlar, tümörler, metabolik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları non-infeksiyöz ishal nedenlerinin başında gelmektedir (5, 8, 9).

2.1.2. İSHAL PATOGENEZİ

İshal, oluşum mekanizmalarına göre 5 farklı grupta incelenebilir:

1. Ozmotik ishaller: Bağırsak lümeninden tam emilmeyen maddelere bağlı olarak, plazmadan lümen içine sıvı geçişi ile meydana gelen ishallerdir. Gaita sulu olup, lökosit içermez. Disakkaridaz eksikliği, pankreasın ekzokrin fonksiyonlarında yetersizlik, malabsorpsiyon sendromları, bakteriyel aşırı çoğalma, kısa bağırsak sendromu ve laksatif kullanımı ozmotik ishal nedenleridir. *G. lamblia*, *Cryptosporidium spp.*, *I. belli* gibi protozoonlar, *Strongyloides spp.* gibi helmintler ozmotik ishallere neden olabilirler.

2. Sekretuvar ishaller: Dışkı miktarının ve su içeriğinin oldukça fazla olduğu lökosit içermeyen ishallerdir. Sıvı ve elektrolit transportunda bozukluk ve aktif anyon salınımında artış görülür. Patogeneizde rol oynayan etkenlerin çoğu, hücre içi cAMP ve cGMP düzeylerini arttırarak etki gösterirler. Nedenleri:

- Bakteri toksinleri: *V. cholera*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens* v.b.
- Hormon salgılayan tümörler: VIPoma, gastrinoma, karsinoid tümörler
- Safra asitlerinin emilim bozukluğuna bağlı ishaller: Tüberküloz, Crohn hastalığı, ileal rezeksiyon
- Yağ asitlerine bağlı ishaller
- İrritan laksatifler: Sena alkaloidleri, risinoleik asit, fenolftalein
- İlaçlar: Teofilin, furosemid, kinidin, kolinesteraz inhibitörleri

3. İnflamatuvar ishaller: Bağırsak duvarının hafif veya şiddetli inflamasyonu sonucu bağırsak hücrelerinin kaybı veya hasarı ile ortaya çıkan malabsorpsiyon, lökosit, mast hücreleri ve fagositlerden salınan lökotren, sitokin, histamin ve prostaglandin gibi mediyatörlere bağlı sekresyon artışının görüldüğü ishallerdir. Sonuçta mikroskobik olarak lökosit-eritrosit içeren ve dizanteri olarak adlandırılan tablo oluşur. İnfeksiyöz nedenler (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Y. enterocolitica*, invazif *E.coli*, *C. difficile*) ve non-infeksiyöz nedenler (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, radyasyon enterekoliti, protein kaybetterici enteropati, eozinofilik gastroenterit, Behçet hastalığı) ile oluşur.

4. Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller: Bağırsak rezeksiyonları ve fistüller emilim alanını azaltarak, geçiş zamanının kısalmasına ve malabsorpsiyona yol açarak ishale neden olurlar.

5. Bağırsak motilitesindeki bozukluklara bağlı ishaller: Vagotomi, hipotroidi, intestinal psödoobstrüksiyon ve diabet; hipomotiliteye neden olup ince bağırsakta bulunmayan kolon bakterilerinin burada proliferasyonuna neden olarak, tritoksikoz, irritabl kolon sendromu ve dumping sendromu ise hiperomotiliteye neden olup emilim zamanını kısaltarak ishal yapabilir (1, 2, 5, 10).

2.1.3. İSHALDE SEMPTOM VE BULGULAR

Akut ishallerde semptomların şiddeti ve özelliği, etken ajanın miktarına, yapısına ve etki süresine, hastanın direncine ve GİS tutulumun yerine ve genişliğine bağlıdır. Semptomların tipi,

infeksiyona neden olan etkenlerin tutulum gösterdiği segment düzeyi ile ilgilidir. İnce bağırsak tutulumu, bol ve sulu ishal oluşumu ile izlenirken, kalın bağırsak tutulumunda sık sık, az az ve genellikle de kanlı ishal gelişir (2, 8).

Toksijenik infeksiyonlu ishallerde genel olarak hafif, yaygın ve kramp tarzında karın ağrısı olabilir. Bu peristaltik stimülasyona neden olan yüksek volümlü sıvı sekresyonu ile ilgilidir. İnvazyon yapmayan parazitler yalnız orta derecede abdominal rahatsızlık yaparlar. İnvazif organizmalar ve lokal sitotoksin üreten etkenler şiddetli inflamasyona neden olurken önce sulu, çok kısa bir süre sonra da kanlı ishale neden olurlar. Karın ağrısı, devamlı kusma ve ishal; şiddetli dehidratasyon, şok, vasküler kollaps ve oligürük renal yetmezlikle sonuçlanabilir. Şiddetli dehidratasyon ve asit denge bozukluğu; baş ağrısı, kas ve sinir uyarılması semptomlarını ortaya çıkarabilir. Fizik muayenede abdomen şiş ve gergin olabilir, bazı şiddetli olgularda kas defansı bulunabilir. Kan basıncı düşmüş olabilir, nabız hızlıdır ve ateş yüksek olabilir (1).

2.1.4. İSHALDE TANI

İshalli hastaya tanı amaçlı yaklaşım; anamnez, fizik muayene ve laboratuvar olmak üzere 3 başlık altında olmalıdır.

Anamnez: İshal bağırsak infeksiyonları dışında, infeksiyöz olmayan bağırsak hastalıkları ve sistemik bazı hastalıklar, ilaç etkisi gibi birçok nedenle meydana gelebilen bir semptomdur. İshalde etkenin ne olabileceği ile ilgili ipuçlarını iyi bir anamnez ile elde etmek mümkündür. İshalde etkenin hangi mikroorganizma olduğu hastalığın klinik seyri, tedavi, alınacak önlemler açısından önemlidir. İnfeksiyöz ishallerde etken ajan genellikle su ve besinlerle bulaşır ve bu şekilde bazen birden fazla kişi infekte olabilir. Bu durum göz önüne alınarak yapılacak sorgulama öncelikle ishali infeksiyöz olup olmadığı konusunda fikir verir. İshalin başlama zamanı, günlük dışkılama sayısı, miktarı, rengi, kokusu, kan, müküs ve sindirilmemiş gıdaların bulunup bulunmadığı ayırıcı tanıda değerlidir. İshalle birlikte karın ağrısı, tenezm, ateş, eklem ağrısı, döküntü gibi semptomların olup olmadığı da iyice sorgulanmalıdır. Ateş, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri ile gelen bir hastada infeksiyöz ishal akla gelmelidir. İshalli hasta geçirdiği operasyonlar, ishal nedeni olabilecek sistemik hastalıklara ait semptomların varlığı, seyahat öyküsü, aile fertleri ile ilgili sorgulama, kullandığı antibiyotik ve diğer ilaçların kullanım öyküsü, besin öyküsü gibi bilgiler, ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi eşlik eden semptomların varlığı açısından sorgulanmalıdır (5, 8, 11).

Fizik Muayene: Bu hastalarda genel durum, sistemik arter basıncı, nabız ve solunum sayısı, sıvı–elektrolit kaybına göre dehidratasyon durumu değerlendirilmeli, ateş ölçümü ve karın muayenesi yapılmalı, ekstraintestinal bulgular değerlendirilmelidir.

Laboratuvar:

Dışkının makroskopik incelemesi: Bekletilmeden incelenmelidir. Rengi, kokusu, kan, müküs ve sindirilmemiş gıda bulunup bulunmadığı, miktarı incelenir. Dışkı miktarı çok ise ince bağırsak, az ise kalın bağırsak tipi ishal söz konusu olabilir. İnce bağırsak tipi ishalde dışkı açık renkli, sulu ve boldur, içinde sindirilmemiş besin artıkları vardır. Dizanteri sendromunda, dışkı kanlı ve müküslüdür, miktarı azdır. Kolerada ve entertoksijenik *E.coli*'de dışkının görünümü pirinç suyu gibidir. *Salmonella* gastroenteritlerinde bezelye çorbası, şigelozda çilek jölesi görünümündedir. İnce bağırsak tutulumu olan ishalde dışkı kötü kokuludur (5, 8).

Dışkının mikroskopik incelemesi: Doğrudan taze mikroskopik ve boyalı mikroskopik inceleme yapılmalıdır. Doğrudan taze mikroskopik inceleme ile; eritrosit, lökosit varlığı, protozoa kistleri veya trofozoitleri, helmint yumurtaları veya larvaları aranır. Boyalı mikroskopik incelemede; Gram boyama, trichrom boyama, modifiye trichrom boyama ve modifiye asit-fast boyama gibi yöntemler uygulanarak etkenlerin incelenmesi mümkün olmaktadır (5, 8).

Dışkının kültür ile incelenmesi: İshal nedeni araştırılması için dışkı uygun besiyerlerine ekilir ve üreyen mikroorganizmalar biyokimyasal testler ve serolojik yöntemlerle türlerine ayrılır (2, 5).

Kan kültürü: Başta ateş olmak üzere sistemik bulgular varlığında, hastalardan kan kültürü alınmalıdır (2).

Toksin incelemesi: Toksinleri aracılığı ile GİS infeksiyonlarına yol açan etkenler dışkıda bu toksinlerin saptanmasıyla tanımlanabilir (5, 11).

Serolojik inceleme: Dışkıda bulunan, ishal etkeni olduğu düşünülen ajanların antijenlerinin saptanması ile tanıya gidilebilir. *Rotavirus*, *Adenovirus*, *E.histolytica*'ya ait antijenlerinin ELISA, latex agglütinasyon ile tespit edilmesi bu yöntemlerden bazılarıdır (5, 6, 11).

Endoskopik ve biyopsi incelemeleri: Bu yöntemler etiyojisi aydınlatılamamış, kronik seyir gösteren ishallerde, ülseratif kolit, granülamatöz kolit ve iskemik kolitin ayırıcı tanısında; psödomembranöz enterokolit, amebioz, giardioz ve CMV'ye bağlı kolitlerde tanısal amaçlı kullanılabilecek yöntemlerdir (5, 6, 8).

Moleküler tanı teknikleri: Rutin mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile tanı koymakta zorlanılan etkenler için tanıda, nükleik asit problemleri, polimeraz zincir tepkisi (PCR) yöntemleri kullanılabilir.

Rutin kan tetkikleri: Tam kan sayımı ishalleri hasta için tanı yöntemlerinden biri değildir. Fakat yine de *Shigella*, *Campylobacter spp.* ve enteroinvazif *E. coli* ile meydana gelen ishallerde lökositöz ve sola kayma tanıya yardımcı olabilir. İshal olgularında alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi de sistemik infeksiyon tanısı için önemlidir. Dehidratasyonu olan hastalarda kan üre azotu (BUN), kreatinin ve elektrolit takibi önemlidir (5, 6, 11).

2.2. TRANSPLANTASYON, İMMÜNSÜPRESYON VE İNFEKSİYON

Tıp dünyasında ilerlemeler ile organ ve doku transplantasyonları oldukça başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu başarıda doku reddini önlemek için uygulanan immünsüpresif tedavilerin payı büyüktür. Günümüzde kullanılan immünsüpresif tedaviler genellikle özgül değildir ve bir çok immünolojik fonksiyonu baskılamayı hedef alır. Bunun sonucu olarak gelişen immünsüpresyon ve nötropeni, çok sayıda faktörün birbiri ile iletişimi ile karmaşık bir klinik durum ortaya çıkarmaktadır. İmmünsüpresyon tedavileri transplantasyon alıcılarındaki organ rejeksiyonunu engellerken transplantasyon alıcısını infeksiyonlara daha duyarlı bir konuma getirmektedir. Bu hasta grubunda özellikle hücreli immünitede yoğun bir baskılanma gözlenmektedir (12, 13).

İnfeksiyon bu hastaların yaşam süresini, kalitesini etkileyen önemli bir faktör olmaktadır. Araştırmalar göstermiştir ki transplantasyon sonrası görülen organ fonksiyonu ve rejeksiyonu ile ilgili tıbbi ve cerrahi sorunların dışında, en önemli sorun infeksiyonlardır (12, 13, 14, 15, 16). Solid organ transplantasyonu sonrası gelişebilen infeksiyonlar mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olarak ele alınmaktadır. Çalışmalar transplantasyon hastalarında görülen mortalitenin nedenleri arasında infeksiyonların %40-50 oranında bir yere sahip olduğunu göstermektedir (12, 13, 17, 18).

Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda infeksiyon riski 3 ana faktörün etkileşmesiyle gelişmektedir.

1. Anatomik ve teknik komplikasyonlar
2. Hastanın karşılaştığı epidemiyolojik etkenler (Hastane ve toplum kaynaklı)

3. İmmünsüpresyon süre ve düzeyi

Transplantasyon sonrası görülen infeksiyonların gelişiminde zaman tablosu vardır ve genel olarak bütün organ transplantasyonları için bu tablo geçerlidir. Bu zaman tablosu:

- Erken dönem (Transplantasyon sonrası ilk 1 ay)
- Orta dönem (Transplantasyon sonrası 1-6. ay arası)
- Geç dönem (Transplantasyon uygulanmasından 6 ay sonrasındaki dönem) olarak belirlenebilir.

Bu 3 dönemde infeksiyon etkenleri genellikle farklıdır.

Erken dönem: Transplantasyondan sonra ilk haftalarda esas olarak bakteri ve kandida infeksiyonları görülür. Bu dönemde görülen infeksiyonların %95'i benzer cerrahi girişim yapılan normal hastalarda gözlenenlerin hemen hemen aynıdır. Bu infeksiyonlar cerrahi yara infeksiyonu, organ boşluk infeksiyonu, entübasyona, drenlere, kataterlere bağlı infeksiyonlardır.

Orta dönem: Bu dönem operasyon sonrası 1-6 ay arası dönemdir. Net immünsüpresyon asıl bu dönemde kendini gösterir. Hepatit virusleri, Adeno virusler, CMV, *Epstein-Barr virus* (EBV) gibi virus hastalıkları sıktır. Yine immünmodulator viral infeksiyonlar ve immünsüpresif kombinasyonu ile beraber *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* gibi fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar en sık bu dönemde görülür.

Geç dönem: Transplantasyonda 6 ay ve daha sonra ortaya çıkan infeksiyonları içerir. Bu dönemde hastalar 3 gruba ayrılır:

- I. Grup: Transplant hastalarının %80'inin oluşturduğu, iyi allograft fonksiyonuna sahip olan gruptur. Bu hastalarda immünsüpresyon minimal düzeye indirilmiştir ve infeksiyon kaynakları genellikle toplum kökenlidir. İnfeksiyon açısından normal popülasyon ile aynı riski taşırlar.
- II. Grup: Hastaların %10'unda Hepatit B virus (HBV), Hepatit C virus (HCV), EBV gibi kronik viral infeksiyonlar, CMV'ye bağlı korioretinit tablosu gibi infeksiyonlar görülür.
- III. Grup: Kalan % 10'luk gruptaki hastalar rölatif olarak kötü allograft fonksiyonuna sahip, yüksek doz immünsüpresif ajan kullanmakta olan hastalardır ve bu grup fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar için en büyük riski taşımaktadırlar. Az sayıda mikroorganizma ile temas bile bu grupta hastalık gelişmesine neden olur. En sık

rastlanan fırsatçı mikroorganizmalar *P. jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* türleri ile görülen infeksiyonlardır.

(12, 13, 14,19, 17, 18).

2.2.1. TRANSPLANTASYON VE İSHAL

Transplantasyon yapılan hastalarda GİS komplikasyonları oldukça sık görülmektedir. Bu komplikasyonlar 4 genel tipte kategorize edilebilir:

- Ülserler
- Özefajit / gastrit / pankreatit
- İntestinal perforasyon
- İshal

Bu olumsuz olayların etiyojisi immün baskılayıcı ilaçların toksisitesi veya mukozal hasara bağlı olabileceği gibi immünsüpresyona sekonder infeksiyonlara da bağlı olabilir. Transplantasyon sonrası GİS komplikasyonlarının tam oranını ve frekansını tahmin etmek zordur. Bunun nedeni günümüze kadar bu verilerin sistematik olarak rapor edilmemiş olmasıdır. GİS infeksiyonları bu komplikasyonların yaklaşık %20-40'ından sorumludur ve anlamlı mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. İshal, bulantı, kusma, kanama ve karın ağrısı GİS infeksiyonlarının önemli göstergesidir (17, 20, 21, 22).

Organ tranplantasyon hastalarında ishal etiyojisi karışıktır. Cerrahi komplikasyonlar, infeksiyon etkenleri veya kullanılan immünsüpresif tedavilerin doğrudan GİS üzerine etkisi bu olayı tetikleyebilmektedir. Bu popülasyonda immünsüpresyon etkilerinin düşünülmesi, transplantasyondan itibaren geçen zaman, mukozal yüzeylerin bütünlüğü, epidemiyolojik etkiler, kronik viral infeksiyonların varlığı, net immünsüpresyon durumu etiyojolojiyi aydınlatmada önemli parametrelerdir (12,13, 17, 23).

Transplantasyon hastalarında ishal nedenleri infeksiyöz ve noninfeksiyöz olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir (17, 20, 22):

1. İnfeksiyöz ishal nedenleri:

- Sık olarak karşılaşılan etkenler:

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| - <i>Clostridium difficile</i> | - CMV |
| - <i>Rotavirus</i> | - <i>Cryptosporidium spp.</i> |
| - <i>Adenovirus</i> | - Divertikülit etkenleri |

- Daha ender karşılaşılan etkenler:
 - Herpes simplex virus (HSV)
 - *I. belli*
 - *Microsporidia spp.*
 - *S. stercoralis*
 - *B. hominis*
 - *Salmonella spp.*
 - *Enterovirusler*
 - *C. cayetanensis*
 - *G. lamblia*
 - *E. histolytica*
 - *Shigella spp.*
 - *Campylobacter spp.*

2. İnfeksiyon dışı ishal nedenleri:

- İmmünsüpresif ilaçlar; mikofenolat mofetil (MMF), kolşisin vb
- Önceden var olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Yiyecek kaynaklı, kullanılan immünsüpresif dışındaki ilaçlar (Mg preparatları, laksatifler gibi), metabolik hastalıklar

GİS SAVUNMA MEKANİZMALARI

Dış çevreyle direkt iletişimde olan ve kaçınılmaz olarak çözünebilir antijenlere ve etkenlere maruz kalan sindirim sistemi, çok sayıda, zararlı olma potansiyeli taşıyan ve epitel mukoza bariyerlerinin içine nüfuz ederek, belirli şartlarda bağırsak interstisyel dokularına giriş yapabilen ajanlara karşı savunmanın ilk hattı gibi hareket etmektedir. Mikroorganizmalar ve diğer zararlı ajanların yıkıcı etkisine karşı koymak için, intestinal lümen içinde hareket eden karmaşık savunma sistemleri bulunmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekildedir:

1. Nonspesifik immün olmayan mekanizmalar: Mukozal tabaka, gastrik pH, intestinal motilite, epitelyal bariyer, safra ve pankreas sekresyonları, lizozim, interferon, intestinal mikroflora

2. Spesifik ya da immünolojik mekanizmalar: Sekretuar Ig A, Ig G, Ig M, Ig E, T-hücreleri, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, eozinofiller (17, 20, 24, 25).

Nonspesifik savunma mekanizmaları:

Savunmada ilk basamaklardan biri mukozadır. Transplantasyon hastalarında bazı ilaçların direkt etkisi ve operasyon bu bariyerin bozulmasına neden olur. Bağırsak epitelinde meydana gelen defektler, mikroorganizmaların invazyonuna ve yayılmasına olanak verir.

Kimyasal savunma mekanizması olan gastrik asidite sıklıkla immünsüpresif ve antiasit kullanımı ile bozulur. Gönüllü kişilerde yapılan deneylerde gastrik pH nötralize olduğu zaman

Shigella spp., *Vibrio cholera* ve *E.coli*'nin neden olduğu infeksiyonlara karşı dirençte azalma gözlenmiştir. Ayrıca gastrokemize kişilerde *Salmonell spp.*'nin neden olduğu enteritlerin sıklığında artış olduğu görülmüştür (20, 24). Transplantasyon sonrası hastalarda gerek operasyon ile gerekse kullanılan ilaçlardan oluşacak streslerden midenin korunması amacıyla antiasit, H₂ reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Bu durumda koruyucu bir bariyer olan mide asitinin azalması nedeni ile ishaller daha sık gözlenebilir (17, 21, 24, 25).

Normal floranın varlığı; enterik patojenlerin sebep olduğu ishalleri ve en dramatik şekilde *C. difficile*'nin neden olduğu ishalleri önlemeye yardım eder. Gerek immünsüpresif ajanlar ve gerekse proflaktik olarak kullanılan antibiyotikler, transplantasyon sonrası floranın değişimine neden olarak bu tip ishallerin görülme sıklığını arttırabilir (20).

Spesifik savunma mekanizmaları:

Gastrointestinal sistemde humoral ve hücrel bağışıklık, lamina propria, intraepitelyel lenfositler, Peyer plakları ve GİS lenfoid dokusunda meydana gelmektedir. Antijen sunan hücreler ile sitotoksik T hücreleri, T helper hücreleri ve B hücreleri arasında karmaşık bir ilişki vardır ve bu hücreler infeksiyondan etkin korunmada gereklidir. Örneğin giardioz ve kandidioz gibi bazı infeksiyonların kontrolü için Ig A ve Ig G'nin salınması kritiktir. Ayrıca salmonelloz vakalarında immünosellüler cevabın sistemik cevaptan daha önce geliştiği ve immün cevabın naturel killer hücrelerine ek olarak sitotoksik T lenfositlerinin aktive ettiği makrofajlar ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Doğrudan sitotoksikite ya da Ig A ve Ig G, enfekte olmuş hücrelerin elimine edilmesine katkı sağlar ve parazitlerin atılmasını gerçekleştirir. Bundan dolayı hücrel bağışıklığın baskılanmış olduğu kişilerde ishallerin klinik seyrinin daha şiddetli olabileceği ve bu kişilerde sık ishal ataklarının gelişebileceği bilinmektedir (12, 24).

TRANSPLANTASYON HASTALARINDA GELİŞEN İSHAL TABLOSUNDAKİ FARKLILIKLAR:

Savunma sisteminde baskılanma olması nedeni ile transplantasyon alıcılarında ishaller, normal konaktaki ishallerden bazı farklı özellikler göstermektedir. Öncelikle normal popülasyondan daha sık görülürler. Bazı çalışmalarda transplantasyon hastalarında %40'a varan sıklıkta ishal atağı görülebildiği bildirilmiştir (20, 22, 23, 26). Olağan etkenlerle ciddi, hatta ölümcül bir seyir ve daha sık nüks görülebilmektedir. Örneğin bu hastalarda *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* ve *Shigella spp.* infeksiyonlarında %20-30 oranında bakteriyemi gelişebildiği,

Salmonella spp. ile kemik ve üriner sistemi de içine alan bir çok organda sekonder infeksiyonlar saptanabildiği, *G. lamblia* ile tekrarlayan infeksiyonlar görülebildiği bildirilmektedir (17, 20, 24). Ayrıca *CMV*, *Microsporidia spp.*, *Cryptosporidium spp.* gibi immünsüpresif olmayan hastalarda sık görülmeyen etkenler ile klinik tablolar oluşabilmektedir. Asemptomatik durumda olan *E. histolytica* infeksiyonu immünsüpresif tedavi ile aktive olabilmekte ve öldürücü olabilmektedir. *CMV* şiddetli GİS tutulumu ile erozif hastalıklara neden olmakta ve kolit tablosu izlenebilmektedir (12, 17, 21, 22, 23, 25, 26).

Transplantasyon yapıldıktan sonra ishal semptomunun ortaya çıkış zamanı ve immünsüpresyonun yoğunluğu olası etiyojolojiyi önceden tahmin etmekte yardım eder. Örneğin immünsüpresif ajanların yan etkisi olarak gelişen ishal en sık ilk bir ayda görülmekte ve bazı durumlarda klinisyeni geçici olarak ilacı kesmeye veya dozu azaltmaya yönlendirebilmektedir (21, 22, 25).

Transplantasyon hastalarında infeksiyon tanısını zorlaştıran bir unsur da immünsüpresif ajanların antienflamatuar etkisinin olmasıdır. Bu hastalarda immün yanıt daha hafif seyreder; fizik, radyolojik ve laboratuvar bulguları belirsizdir (17, 21, 22, 26).

Sonuç olarak transplantasyon sonrasında sık görülen ishaller; infeksiyonlar, immünsüpresif tedaviler veya bu faktörlerin kombinasyonu ile olabilir. Bu hastalarda gelişen infeksiyonlarda normal inflammatuar cevap, immünsüpresiflerle baskılanabileceğinden infeksiyon hastalıklarının semptomlarının maskelenebileceği akılda tutulmalıdır. Yine önemli olan bir başka nokta genel popülasyonda patojen olmayan ajanların transplantasyon hastalarında ciddi hastalıklara yol açabilmesidir. Transplantasyon hastalarında daha ağır, kronik seyirli, relapslar ile seyreden ishal tabloları gelişebilmektedir. Bu yüzden hastaların detaylı muayene ve sorgulaması yapılmalı; laboratuvar ve endoskopik incelemeleri ile tanıya gidilmeye çalışılmalıdır. Sonuçta saptanan etkene yönelik tedavi planlanmalıdır.

2.3. TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İSHAL ETKENLERİ

2.3.1. İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİLER İLE İLİŞKİLİ İSHALLER

Transplantasyon alıcılarında görülen ishallerin infeksiyöz mü yoksa immünsüpresif ilaç yan etkisi mi olduğu belirlenmelidir. Bunun ayrımını yapmak güçtür. Bu ayrımı yapmakta 4 bulgu yardım edebilir. Bunlar;

1. Ateş

2. Gaitada inflamatuvar hücre varlığı
3. Lökositoz
4. Gastrointestinal sistemin bilgisayarlı tomografik ve endoskopik incelemesinde saptanan patolojilerdir.

İmmünsüpresif tedaviye bağlı olarak gelişen ishalde ateş yoktur, buna karşın GİS infeksiyonlarının % 50 veya daha fazlasında ateş vardır.

Transplantasyon hastalarında ishal ve ateş ile birlikte seyreden infeksiyonlarda en sık izole edilen bakteriler; *C. jejuni*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *C. difficile*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *Yersinia spp.* 'dir, diğer etkenlerden CMV ve *Rotavirus* da ishal ve ateş ile seyreden kliniğe neden olabilir (16, 17, 18).

Gaitada inflamatuvar hücre varlığı infeksiyon teşhisini koymaya yardım eder, ancak vakaların yalnızca %25-40'ında saptanabilir.

Kan lökosit sayısının hafif artışı infeksiyonlarla birlikte görülebilir ama enterik hastaların %50'siyle sınırlıdır ve sadece ciddi vakalarda artmıştır.

İshal gelişen hastaların % 50 veya daha fazlasında endoskopik veya bilgisayarlı tomografi incelemesi, GİS infeksiyonlarının teşhisinde yararlı olur.

Bu dört bulgu ayırıcı tanı ve tanı koymada yararlı olmasına rağmen hiçbiri spesifik değildir ve iki tablonun birlikte görülebileceği unutulmamalıdır (17).

Etkin bir ishal tedavisinin gerçekleştirilmesinde, infeksiyon ajanının tanımlanması önemlidir. Tanı yaklaşımları için transplantasyondan sonra geçen zamanın değerlendirilmesi de önemlidir. İshal transplantasyon sonrası ilk bir ay içinde gelişirse antibiyotik ya da immünsüpresif ajandan şüphelenilir. Bir aydan daha sonra ilk kez ishal atağının gelişmesi halinde, immünsüpresif tedavinin dozu yükseltilmemişse veya tedavi değişikliği yok ise infeksiyöz etkenlerden şüphelenilmelidir (17).

Transplantasyon hastalarında ishal, immünsüpresif tedavinin yaygın bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar (22). Tüm immünsüpresif ilaçlarla ishal arasında ilişki gösterilmiştir. İmmünsüpresyon tedavileri ile ilgili çeşitli çalışmalarda %72'ye varan oranlarda ishal, %46 bulantı, %31 kusma yan etkisi bildirilmektedir (27).

Yapılan çalışmalarda başta MMF ve sirolimus olmak üzere hemen tüm immünsüpresiflerin değişik oranda (%12-34) ishale neden olduğu gösterilmiştir (22, 28, 29).

Aynı çalışmalar bu etkinin doz ile doğru ilişkili olduğunu belirlemiştir. Ancak tedavi dozlarının azaltılması durumunda da organ rejeksiyon riskinin geliştiği bildirilmiştir (21, 22).

Bağışıklık sistemini baskılayan kombinasyonlar genellikle yan etkilerin azaltılması ve verimi arttırmak için kullanılmaktadır. Ancak kombinasyon tedavilerinin ishal etkisini artırıcı katkısı saptanmıştır. Bu etkileşimleri açığa çıkarmak önemli bir gelişmedir. Bunlara ek olarak bağışıklık sistemini baskılamayan diğer ilaçların da ishal yapma potansiyeli hesaba katılmalıdır (22).

Sonuç olarak; transplantasyon hastasında ishal gelişiminde infeksiyöz nedenler araştırılırken immünsüpresif ajana bağlı gelişen ishaller akılda tutulmalıdır. İmmünsüpresif ilaçların kesilmesi, ya da doz bölünmesi ve doz azaltılması gibi tedavi değişiklikleri ishal yakınmalarını minimize edebilmekte veya iyileştirebilmektedir. Kısa süreli ilaç kesilmesini takiben doz ayarlanması ishal sıkıntılarının sayısını ve ciddiyetini azaltır ve hastaların immünsüpresyon tedavilerine devam etmelerine izin verir (21, 22).

2.3.2. İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİLER DIŞINDAKİ DİĞER İLAÇLAR VE METABOLİK HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ İSHALLER

Transplantasyon sonrası takiplerde hastaların, mevcut primer hastalığı ile ilgili ya da transplantasyon sonrası gelişebilen klinik rahatsızlıkları nedeni ile immünsüpresyon tedavisi dışında kullanılmak zorunda olduğu birçok ilaç tedavisi olabilir. İshal yakınması ile araştırılan hastanın bu ilaçların oluşturabileceği ishal yan etkisi açısından da sorgulanması ihmal edilmemelidir. Bunların arasında hastaların elektrolit düzensizlikleri nedeni ile almak zorunda kaldıkları tedaviler; örneğin magnezyum eksikliği nedeni ile aldığı preparatlar ishal yapabilir. Yine hastaların konstipasyon veya bağırsak temizliği nedeni ile aldıkları purgatif ve laksatifler ishal nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Purgatif ve laksatifler, direkt ishal yapıcı etkileri dışında gelişen ishal sonrası floradaki değişiklikler nedeni ile ishal oluşmasına da zemin hazırlayabilirler.

Bu grup hastaların bazılarının primer hastalığı Ailevi Akdeniz ateşidir ve Türkiye’de en önemli renal yetmezlik nedenlerinden biridir. Tedavisinde sık kullanılan kolşisinin yan etkilerinden biri de ishaldir. İlaç dozunun düşürülmesi ile ishal yakınması genellikle geriler (9, 17, 26).

Bunun dışında transplantasyon sırasında profilaktik veya spesifik nedenlerle kullanılan antibiyotiklerin bağırsak florasında yapmış oldukları değişiklikler ile antibiyotik ilişkili ve/veya *C. difficile*'ye bağlı gelişen ishaller görülebilir (17, 20, 22, 25).

İlaçların yanında ishale neden olabilecek besinlerin (kavun, incir, kayısı, alkol v .b.) alınması, herhangi bir hastalık olmaksızın ishal nedeni olabilir.

Hastaların mevcut olabilecek bağırsak inflamatuvar hastalıkları nedeni ile ishal yakınması gelişebilir. Metabolik hastalık olan diyabet, hipertroidi gibi bazı hastalıklarda da ishal görülebilir. Bu açıdan ishal etiolojisinde bu nedenler de düşünülmeli ve sorgulamalar bu nedenleri de kapsamalıdır (5).

2.3.3. İNFEKSİYÖZ İSHALLER

2.3.3.1. BAKTERİYEL İSHALLER

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

C. difficile antibiyotiğe bağlı gelişen ishallerin %15-25'inden ve psödomembranöz kolitlerin de %90'nından sorumlu tutulmaktadır. Yaygın bir nozokomiyal patojendir, bu etkene bağlı ishallerin klinik şekli değişiktir. Asemptomatik taşıyıcılıktan ishale ve febril enterokolitten, toksik megakolona kadar uzanır (3, 4, 17). İnsandan insana özellikle sağlık personeli eliyle taşınır, bunun yanında çevresel kontaminasyon da bu yayılıma yardım eder. *C. difficile* ile semptomatik hastalık görülmesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, cerrahi veya purgatifler predizpozan rol oynar. İmmünsüpresifler de bu konuda rol oynayarak ishale neden olabilir, var olan ishali arttırabilir (12, 17, 20).

Transplantasyon hastalarında *C. difficile*'ye bağlı ishal sıklığı literatürde tam olarak belirlenmemiştir. Bazı çalışmalarda normal popülasyondan farklı olarak bulunmamıştır. Buna karşın, bazı araştırmacılar transplantasyon sonrası antibiyotik ilişkili ishallerin yaklaşık %50'sinden *C. difficile*'yi sorumlu tutmaktadır. Aynı araştırmacılar *C. difficile*'ye bağlı gelişen infeksiyonların seyrinin bu hastalarda daha komplike olduğunu belirtmekte, kliniğin çok şiddetli seyredebileceğini, toksik megakolon, kolon perforasyonu ve ölüme neden olabileceğini ileri sürmektedirler. Bu nedenle ishale başvuran hastalarda *C. difficile* infeksiyonu akılda tutulmalı, tanısal testler mutlaka yapılmalıdır (10, 20, 17, 30).

SALMONELLA SPP.

Birçok araştırmacı *Salmonella spp.* infeksiyonunun transplantasyon hastalarında sorun olabileceğini düşünmektedir. Seyrek görülmesine rağmen transplantasyon hastalarında ağır seyredildiği için önemlidir (4, 17). Transplantasyon hastalarında önemli olduğu gibi diabeti, kollajen vasküler hastalığı, hematolojik malignitesi olan ve kortikosteroid kullanımı sonrası hücrel immüniteyi bozabilen durumlarda da tablo ağır seyreder (20, 23, 24). İmmünesüpresif kişilerde GIS infeksiyonu kronik ve şiddetli seyretmektedir. Transplantasyon hastalarında gelişen *Salmonella spp.* gastroenteritinde bakteriyemi sık olarak görülmektedir (12, 17, 24). Bir araştırmada da bakteriyemik hastalarda %23 mortalite oranı rapor edilmiştir (20). *Salmonella spp.* bakteriyemisi metastatik infeksiyon oluşturur. Yayılım yerleri meninksler, arteriyel damarlar, kemik ve üriner yolu içerir. Özellikle 50 yaş üstünde risk artar. *Salmonella spp.* ile infekte renal transplantasyon hastalarında ilk infeksiyonu takiben 15 yıl sonra aynı suş ile tekrarlayan infeksiyonlarla karşılaşıldığı görülmüştür. Tekrarlayan hastalıkta, arteriyel damarların olası rezervuar olduğu düşünölmektedir (17, 20, 24).

SHIGELLA SPP.

Shigella infeksiyonları dünyada ve ölkemizde bakteriyel ishalin sık izole edilen nedenlerindendir. Basilli dizanteri, sanitasyonun yetersiz olduğu ılıman iklimlerde özellikle yaz aylarında sıktır. HIV ile infekte ya da transplantasyon sonrası immünesüpresif tedavi alan hastalarda, toplumda karşılaşılan sıklıkta rastlanmaktadır, fakat bu hastalarda klinik seyir daha şiddetli (dehidratasyon bulgusu, genel düşkünlük hali) ve kronik seyir izlenmektedir. Shigella cinsi bakteriler kramp tarzında karın ağrıları, tenesmus ve kanlı mukuslu ishalle kendini gösteren klasik basilli dizanteri hastalığını oluşturur (31, 32, 33, 34).

YERSINIA ENTEROCOLITICA

Yersinia türlerine ait ishaller, son on yılda artan oranlarda rapor edilmektedir. Dünyada bir çok ölkede izole edilmektedir. İnfeksiyon coğrafi olarak Kuzey Avrupa'da en yüksek oranlarda görölmektedir. Nadiren tropikal ölkelerde de ishal etkenidir. Transplantasyon hastalarında toplumda karşılaşılanla benzer sıklıkta görölmektedir. İmmünesüpresif tedavi alan kişilerde gelişen infeksiyonlarda bakteriyemi gelişebilmekte ve %34-50 oranında fatal seyretmektedir (32, 35, 36, 37, 38).

CAMPYLOBACTER SPP.

Campylobacter spp. dünyada oldukça yaygın bir zoonoz olup insanda gerek ishal gerekse sistemik bakteriyel infeksiyonların önemli nedenlerinden biridir. Klinik sendrom ateşli ishal, bulantı ve kusmadan oluşur, %70-85'inde dışkıda ve kan sayımında artmış lökosit vardır. Lökositöz görülen olgularda daha yüksek olarak ekstraintestinal yayılım ve bakteriyemi olduğu görülmüştür. İmmünyetmezlikli hastalarda uzun süreli, ciddi, bakteriyemi ile seyreden klinik tablolara neden olmaktadır. Bakteriyemi nadiren görülsede daha çok immünsüpresif kişilerde, bebeklerde ve yaşlılarda ortaya çıkar. İnfeksiyon hematojen yolla yayılıp meninksler, kalp kapakçıkları, periton ve yumuşak dokuları tutarak fatal olabilir, relapslar görülebilir. İntestinal infeksiyon komşuluk yoluyla da yayılarak kolesistit, sistit, pankreatite neden olabilir (19, 20, 24, 36, 39).

2.3.3.2. PARAZİTER İSHALLER

Parazit hastalıkları genelde öldürücü olmayan, uzun yıllar devam eden kronik seyirli hastalıklar olup, yıllar geçtikçe toplumda tahribatı artan, bireylerde her geçen gün patojen etkileri biriken ve ekonomik olarak toplumun gelişmesini etkileyen hastalıklardır.

Son yıllarda edinsel immün yetmezlik sendromunun (*Acquired immunodeficiency syndrome*=AIDS) hızla yayılması ile bu grup hastalıklar ön plana çıkmıştır, AIDS olgularının yanısıra immünsüpresif ilaç kullanan transplantasyon hastalarında ve sitotoksik tedavi alan kanser hastalarında da parazitlerin neden olduğu hastalıklar çok ağır seyretmekte, patojen olmadığı bildirilen bazı parazitler bu hastalarda patojen olabilmekte, normal insanlarda spontan iyileşme görülen bazı parazit hastalıkları ise ölüme neden olabilmektedir. Bu parazitlerin patojen hale geçmesinde veya patojenitelerinin artmasında, konak parazit ilişkileri ve konağın parazitlere karşı olan direncinin azalması veya kaybolması rol oynamaktadır (24).

Transplantasyon sonrası sık rastlanan parazitler etkenler *S. stercoralis*, *Cryptosporidium spp.*, *C. cayetanensis*, *Microsporidia spp.*, *I. belli*, *G. lamblia*, *E. histolytica*'dır. Bu etkenlerle infeksiyon gelişmesinde immünsüpresyon ile birlikte epidemiyolojik maruziyet de önem taşır (17, 20, 24)

Bu ajanlarla oluşacak ishal tabloları transplantasyon sonrası hastalarda dehidratasyon, yaşam kalitesi, organ disfonksiyonu açısından önemli olup, hastanın ishal nedeni ile başvurması durumunda araştırılması gereklidir.

BLASTOCYSTIS HOMINIS

B. hominis patojenitesi tartışılan anaerobik bir protozoon olup hastalık oluşturduğu veya saprofit olarak bulunduğu konusunda çeşitli görüşler ortaya atılmıştır (40, 41). Son yıllarda patojen olduğu konusunda yayınların artması ile dikkatleri üzerine çekmiştir. Bazı araştırmacılar ise semptomatik hastalarda izlenen klinik belirtilerden bu parazitin sorumlu olmadığı sonucuna varmıştır (42, 43, 44). Kommensal bir mikroorganizma olarak bağırsaklarda bulunduğu immünsüpresyon, malnütrisyon, eşlik eden hastalıklar varlığında patojen olabileceği ve uzun süren tekrarlayan diyarelere yol açabileceği belirtilmiştir (40, 42, 45, 46, 47, 48).

Dünyanın pek çok bölgesinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda farklı oranlarda bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde sağlıklı insanlarda sıklığı %30-50, gelişmiş ülkelerde %1.5-10 oranında bildirilmektedir. Tropikal ülkelerde oran artmaktadır (40, 41, 49).

Ülkemizde bir merkezde hematolojik maligniteli diyaresi olan hastalarda %11 oranında *B. hominis* saptanmış ve bu hastalar metranidazol tedavisinden yarar görmüşlerdir (52). Hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezlik (KBY) olgularında yapılan bir çalışmada %28.3 olup, sağlıklı kontrol grubunda %23.3 oranında *B. hominis* saptanmıştır (53).

ISOSPORIA BELLI

İnce bağırsak epitel hücrelerinde gelişerek Isosporioz'a neden olan fırsatçı bir protozoon ve koksidiyalardan *Eimeria* generi içinde, kesin konağı insan olan bir parazittir. Bağışık yanıtı normal kişilerde kendini sınırlayan, fakat immün sistemi baskılanmış kişilerde ağır seyirli diyareye sebep olan fırsatçı bir patojendir (17, 20, 54, 55, 56, 57, 58). Parazit genelde bağırsaklarda yerleşmesine rağmen AIDS hastalarında mediastinal lenf nodlarını tutarak bağırsak dışı yerleşim de gösterebilmektedir (54, 55, 57, 58).

Isosporioz, daha çok tropikal ve subtropikal iklimlerde bilhassa Akdeniz bölgesi ülkelerinde, Afrika, Güney Amerika'da endemiktir (57, 59). İkinci Dünya Savaşı'ndan bu yana tüm dünyada az sayıda, ancak yaygın olarak bildirilmesi, tanısının kolay konulamaması nedeni ile ancak şüphelenildiğinde ortaya konabileceğini düşündürmektedir (54, 55, 57, 58, 59).

İmmün sistemi sağlam olan kişilerde akut, sınırlı ishale neden olurken, AIDS hastalarında şiddetli, uzayan ishal oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarda immün sistemi sağlam kişilerde %0.26 oranında saptanırken, diyaresi olan AIDS hastalarında %2-12 oranında bu infeksiyon saptanmıştır (17, 54, 57, 59).

Ülkemizde ilk olarak 1976 yılında Töreci ve Buget tarafından, iki çocukta *I. belli* saptanmıştır (60).

CYCLOSPORA CAYETANENSIS

Coccidian bir protozoondur. Son 20-30 yılda ishaller ile ilgili yapılan araştırmalarla gündeme gelmiş, özellikle Amerika'da kontamine yiyeceklerle salgınlara neden olması bu parazite duyulan ilgiyi arttırmış ve çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. *C. cayetanensis* gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve bebeklerde, uluslararası seyahat eden sağlıklı kişilerde, akut ishale neden olurken; immünsüprese durumu olan kişilerde ise sık tekrarlayan, uzun tedaviler gerektiren, kronik ishal kliniği ile karşımıza çıkmaktadır. (20, 56, 57, 62, 63, 64, 65).

C. cayetanensis ishallerine tüm dünyada rastlanmasına karşın, prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Olgular gelişmekte olan ülkelere yaşayanlar ya da bu ülkelere turistik ziyarette bulunan kişilerden oluşmaktadır (64). Hem immünsüpresif, hem de immünsistemi sağlam ishalleri olan kişilerin dışkı incelemelerinde rastlanabilmektedir. Son 20 yılda su ve yiyecek kaynaklı infeksiyonlar görülmüştür. Amerika'da Mayıs 1995 ve Temmuz 1996'da 2 büyük epidemi görülmüştür (54, 57, 64). Türkiye'de ilk vaka ise bir yıldır süren kronik ishal, bulantı, kusma, ateş yakınması olan HIV ile infekte bir hastada saptanmıştır (66).

MICROSPORIDIA SPP.

İlk kez 1857'de izole edilen *Microsporidia* 'lar kemiriciler, kürk hayvanları ve primatlarda hastalık etkeni olan, doğada yaygın olarak bulunan intrasellüler protozoal mikroorganizmalardır (67).

Günümüzde immün sistemi baskılanmış kişilerde ishalin önemli bir etkeni olarak düşünülmektedir (17). HIV ile infekte kronik ishalleri olan kişilerde %30-45 oranlarında rastlanmış ve yine solid organ transplantasyonu uygulanmış ve immünsüpresyon tedavisi almakta olan kronik ishalleri olan kişilerde tek tek vakalar şeklinde gösterilmiştir. Aynı zamanda MMF'nin kullanımı intestinal *Microsporidia* infeksiyon artışı ile ilişkilendirilmiştir, MMF ile ilişkili ishallerde

Microsporidia'nın neden olduğu görüşü ortaya atılmıştır. Bu nedenle MMF kullanan, açıklanamayan ishal vakalarında *Microsporidia spp.* için araştırma yapılması önerilmektedir (28, 67, 68, 69, 70, 71,73).

Microsporidia' lar ishal dışında periton, karaciğer, böbrek, konjonktiva ve iskelet kas sistemini de tutarak sistemik infeksiyonlara neden olabilmektedir (67, 72, 74, 75).

GIARDIA LAMBLIA (=GIARDIA INTESTINALIS)

G. lamblia üst GİS'e yerleşerek çeşitli sindirim bozukluklarına neden olur. Mortalitesi düşük olmakla birlikte tüm dünyada hastalık etkeni olması nedeni ile önem kazanmış bir paraziter infeksiyondur. *G. lamblia* insan dışkı örneklerinden en sık izole edilen protozoondur (76, 77, 78, 79).

Bütün dünyada yaygın olup, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde daha çok görülmektedir. DSÖ'nün 1975-1986 yılları arasında gerçekleştirdiği araştırma sonucunda yeryüzünde 200 milyon kişilik bir popülasyonun *G. lamblia* ile infekte olduğu açıklanmıştır. Kontamine su kaynaklı epidemilerin başlıca sorumlusu olarak görülmektedir (77, 78, 79, 80).

Giardiozda hem humoral hem de hücrel düzeyde yanıt bulunmaktadır. İmmün yetmezliği olan şahıslarda gardiasise karşı direnç düşüktür. Bunun sebebi bağırsak infeksiyonlarına karşı dirençte rolü olan intestinal Ig A sekresyonunun immün yetmezliği olanlarda düşük seviyede bulunması veya hiç olmayışıdır. Böyle hastalarda giardiozun şiddetli ve kronik hale geldiği gözlenmiştir. Hücrel immün yanıt anti-Giardia sekretuar Ig A üretimini koordine ederek ve aynı zamanda spesifik anti-Giardia sitotoksitesine yol açarak parazitin temizlenmesine yol açmaktadır. İmmünsüpressif tedaviye bağlı T hücre baskılanmasının gelişimi ile infeksiyona yatkınlık artar; akut-şiddetli diyareler, kronik seyir ve relapslar ile seyreden klinik tablolar izlenmektedir. İmmünsüpresif tedavi almak zorunda olan transplantasyon hastaları için sık rastlanılan bir parazittir ve kronikleşmeye eğilimlidir (17, 20, 21, 22, 24, 77, 78, 80, 81, 82).

ENTAMOEBIA HISTOLYTICA

E. histolytica, dünya popülasyonunun %10'unu infekte eden enterik bir protozoondur. İnfekte hastaların %80-90'ı asemptomatiktir. Kalan %10-20'si akut veya kronik amipli dizanteri, bazen de organ ve dokularda amip apseleri ile seyreden klinik tablolar şeklinde görülmektedir. Semptomatik hastalığın az oranda görülmesi, *E. histolytica*'nın invazif ve noninvazif suşlarının

varlığına bağlanmaktadır. İnvazif tür *E. histolytica*, noninvazif tür ise kolon mukozasında yüzeysel erozyon oluşturabilen *E. dispar*'dır. *E. histolytica* insanda hastalık yaptığı kesin olarak bilinen tek amiptir (83, 84, 85, 86, 87).

Dünyada paraziter hastalıklara bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (88). DSÖ'nün 1998 verilerine göre mortalite açısından malarya, Chagas hastalığı ve leishmanyasisten sonra dördüncü; morbidite açısından malarya ve trikomoniasisten sonra üçüncü sırada yer aldığı bildirilmektedir (89).

Ülkemizin bazı şehirlerinde yapılan araştırmalarda *E. histolytica*'nın bulunuş oranları; Sivas'ta %0.6-10.7, Konya'da %1.6-4.2, Ankara'da %0.14-17.1, Malatya'da %0.48-23.3, Mersin'de %68.9-86.1 olarak izlenmiştir. Bu farklı sonuçlar, çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyoekonomik koşullarına, coğrafik özelliklerine, kişisel hijyene ve tanıda yararlanılan yöntemlerin farklılığına bağlanmıştır (90, 91, 92, 93, 94,).

Bu parazitoza transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi alan hastalarda, toplumdaki diğer kişilerden farklı bir oranda rastlanmamaktadır. Fakat bu kişilerde, klinik tablo daha agresif bir seyir izleyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda AIDS hastalarında amebioz prevalansı %3-10 olarak bildirilmektedir. İmmünyetmezliğe rağmen olguların sıklıkla asemptomatik oluşu, kolonizasyonun *E. dispar* kökenli olabileceğine bağlanmıştır (17, 20, 23, 24, 26, 98, 99).

CRYPTOSPORIDIUM SPP.

Cryptosporidium spp. ilk kez farelerde tanımlanmış intrasellüler bir protozoondur. 1976'ya kadar sığır ve hindi gibi çeşitli omurgalı hayvanların hastalığı olarak bilinirken, o yıl ilk kez hastanede yatarak tedavi gören iki insanda gelişen diyarede etken olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda özellikle çocukluk çağı gastroenterit etkenleri olarak gösterilen *Cryptosporidium spp.*, başta hayvanlarla sık ilişkisi bulunanlar olmak üzere yetişkinlerde de hastalık yapabilmektedir. İmmün sistemi zayıf olan erişkinlerde durdurulamayan, hatta yaşamı tehdit edebilen kronik ishallere neden olabilmektedir. Aynı zamanda biliyer ve respiratuar sistemi de tutabilir (57, 100, 101, 102, 103).

İçme suyundan kaynaklanan bir Kriptosporidioz salgını sırasında dışkıları incelenen AIDS hastalarında ve renal transplantasyon alıcılarında saptanan *Cryptosporidium* infeksiyonu sayısında belirgin bir artış görülmüş, bu kişilerin suları kaynatarak içmelerinin infeksiyondan korunmada etkili olabileceği savunulmuştur (45, 53, 48, 57, 104, 105). İnsandan insana bulaşın

önemini kanıtlayan en önemli olaylar, çocuk bakım evlerinde ve hastanelerde ortaya çıkan salgınlardır. Aynı zamanda günümüzde *Cryptosporidium spp.*, bir turist hastalığı etkeni olarak da karşımıza çıkmaktadır (103, 104, 106).

İmmün yetmezlikli hastalarda uzun süre devam eden ishallerde, normal bireylere göre daha sık etken olarak bildirilmektedir (56, 57, 99, 104).

Yurdumuzda ilk çalışma Özcan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar ishelli çocukların %8.2'sinde, asemptomatik çocukların ise %4.1'inde bu paraziti görmüşlerdir (107). Aydın ve arkadaşları kronik ishelli 50 olgunun dışkılarını incelemişler ve %20'sinde *Cryptosporidium spp.* oookistleri tesbit etmişlerdir (108). Ok ve arkadaşları ise 69 renal transplantasyon hastasının %18.8'inde, immünsüpresif durumu olmayan kontrol grubu hastalarının ise %7.1'inde *Cryptosporidium spp.* parazitini saptadıklarını bildirmişlerdir (45).

2.3.3.3. VİRAL İSHALLER

Viral gastroenteritler, infeksiyöz gastroenteritlerin bir kısmından sorumludur (109, 110). Rotavirus, Astrovirus, Calicivirus, enterik Adenovirus, Torovirus, Coronavirus, Picobirnavirus, Pestivirus, HSV ve CMV ishale neden olan viruslardır. Son yıllarda immünoassay ve moleküler biyolojik tekniklerdeki gelişmeler sonucu tanısal testlerdeki yenilikler, bu grup virusları saptamamıza katkı sağlamıştır (110).

İmmünsüpresif hastaların şiddetli gastroenteritlerindeki viral nedenler, başlıca AIDS hastaları ve transplantasyon alıcılarını etkileyen CMV, Rotavirus, Astrovirus ve Adenoviruslardır (17, 20, 24, 110, 111, 112, 113, 114). Gastroenteritlere neden olduğunun kanıtları vardır (24, 112, 113, 114). Bir çalışmada KİT hastalarının %40'ında ishal geliştiği ve bu vakaların 2/3'ünden fazlasına virusların neden olduğu bildirilmiştir (115). Viral ishaller etkenle karşılaşma veya immünsüpresyona bağlı latent infeksiyonların reaktivasyonu sonucunda gelişirler (20, 110).

ROTAVİRUS

Rotavirüslerle ilgili diyare, çocukluk çağında akut gastroenteritlerin %50'sinden sorumludur (109, 117).

Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde dehidratasyonla seyreden ishallerin en sık rastlanan nedenidir. Rotavirüsler A'dan G'ye kadar tanımlanan 7 gruba ayrılmaktadır ve A, B

ve C grupları insanlarda hastalık yapmaktadır. Çocuk gastroenteritlerinde en sık rol oynayan A grubu Rotaviruslar olup, tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır (118).

Çevre şartlarında ve ellerde yaşama potansiyeli nedeniyle nozokomiyal Rotavirus infeksiyonları da sıktır. Erişkin yaş grubunda; Rotavirus ile infekte bebeklerle temas sonucunda endemik olarak veya kapalı ve kalabalık ortamlarda yaşayanlarda (geriatri ve kardiyoloji klinikleri, askeri birlikler gibi) salgınlar yapabilmektedir (110, 118). İmmünsüpresif kişilerde infeksiyon yakın zamanda karşılaşma ile olmaktadır (20). HIV ile infekte kişilerde ve seyahat edenlerde gerek semptomatik ve gerekse asemptomatik Rotavirus infeksiyon oranı yüksek olarak saptanmıştır (110,118).

ENTERİK ADENOVİRUS

Enterik Adenoviruslar ilk olarak 1975 yılında insan dışkı örneklerinde tanımlanmıştır (110, 119).

Dünyada görülen adenoviral infeksiyonlar, yıl boyunca görülmekle beraber, yaz aylarında hafif bir yükselme ile seyretmektedirler (110, 119, 120). Ülkemizde iki yaş altı çocuk ishallerinde enterik Adenoviruslar %10 oranında saptanmıştır (145). Enterik Adenoviruslar nozokomiyal ishallerde de neden olabilmektedir (119). İmmünsüpresif hasta grubunda yapılan çalışmalarda %4.9-20.9 oranında infeksiyon saptanmış ve hastaların immünsüpresyon düzeyine bağlı olarak %10-60 oranında mortal seyrettiği bildirilmiştir (112, 113, 115, 116, 121).

CYTOMEGALOVİRUS (CMV)

CMV çift sarmallı bir DNA virusudur. Herpes virus 5 olarak da adlandırılmaktadır. Tüm Herpes viruslar gibi geçirildikten sonra latent kalma özelliğindedir (bir kere infekte, daima infekte). Solid organ transplantasyon alıcılarında ve AIDS hastalarında CMV oldukça sık rastlanan, bir hastalık etkeni olup, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Literatürlerde renal transplantasyon alıcılarının %35-70'inde CMV infeksiyonunun aktive olduğu bildirilmektedir (12, 17, 20, 122, 123).

CMV tüm dünyada yaygın olarak saptanmaktadır. Hijyenik koşulların yeterli olmadığı yerlerde virusun yayılımı daha genç yaşlarda olmaktadır. Bilinen bulaşma yolları: Plasenta yolu, cinsel ilişki, kan transfüzyonu, solid organ ve kemik iliği transplantasyonu ve virüsü çıkaran kişi ile yakın temastır (124, 125,126).

Ülkemizde CMV prevalansı farklı bölgelerde % 91.7-95 arasında saptanmıştır (127, 128, 129).

Transplantasyon alıcılarında CMV İnfeksiyonları: Transplantasyon alıcılarında önemli bir infeksiyon etkeni olan CMV'ye bağlı farklı 2 etki gelişir. Bunlar direkt ve indirekt etkilerdir.

Direkt etkiler:

Aseptomatik görülme, serokonversiyon veya her ikisi

Mononükleoz benzeri akut viral sendrom (ateş ve myalji)

Trombositopeni ve lökopeni

İnterstisyel pnömoni

Diğer organ tutulumları ile giden hastalık tablosu.

İndirekt etkiler:

Allograft rejeksiyonu

İmmünsüpresyon ve sonucunda fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar

Bakteriyel süperinfeksiyonlar

Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıklardır.

(12, 17, 20, 122, 126).

Semptomatik infeksiyonların çoğu transplantasyondan 1-4 ay sonra ateş, halsizlik epigastrik rahatsızlık ile başlar. Birinci sık yerleşim yeri akciğerlerdir, ikincisi ise GİS'dir. Transplantasyon hastalarının %10-30'unda GİS tutulumu görülür (130). GİS hastalığı genel olarak çekumu tutar. Bağırsakta diffüz inflamasyon ve ülserasyonlara neden olur, sulu diyare görülebilir. CMV koliti sıklıkla ateşle birlikte ve nadiren kanlı ishal olabilir. CMV koliti, parsiyel obstrüksiyon oluşturan bir kitle lezyonu yapabilir veya Kaposi sarkomuna benzer lezyonlar oluşturabilir. Şiddetli CMV kolitinde perforasyon ve gangren bildirilmiştir. Bağırsak tutulumunu, yapısal bozuklukların yanında fonksiyonel bozukluklar da tetikleyebilmektedir. CMV'nin bunu nasıl yaptığı bilinmemektedir. Bu fonksiyonel anormalliklerin sitokin aracılığıyla mı yoksa, başka faktörlerin mi işin içine girerek geliştiği bilinmemektedir. Bağırsaktaki fonksiyonel anormalliklerin, GİS'deki viral infeksiyon sonucu tetiklendiği düşünülmektedir. Sonuç olarak enterokolitte ateşli veya ateşsiz ishal, GİS kanaması, muhtemel perforasyon, toksik megakolon ve pnömotisis intestinalis görülebilir. Bağırsak invazyonuna her zaman lökopeni ve ateş eşlik etmeyebilir (12, 13, 17, 20, 126, 123).

Hastalık gelişmesi için; primer infeksiyon, yoğun immünsüpresif tedavi ve antilenfosit antikör tedavilerinin kullanımı risk faktörleri olarak bilinmektedir. Organ transplantasyonunda kullanılan farklı immünsüpresif ajanlar, viral infeksiyonun aktivasyonuna neden olabilir. Antilenfosit antikörler (ATG, OKT3) ve sitotoksik ilaçlar latent viral infeksiyonu aktif hale getirir; siklosporin, takrolimus, MMF, kortikosteroidler alıcının antiviral cevabını suprese ederek ve immünsüpresyonu arttırarak infeksiyonun yerleşmesine neden olabilmektedir (12, 13, 17, 123, 130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2002 - Kasım 2003 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi solid organ transplantasyon (SOT) merkezinde karaciğer ve böbrek transplantasyonu sonrası takip edilen yetişkin hastalarda gelişen ishal olguları (43 hastada gelişen 52 atak) ve aynı süre içinde bağışıklık sistemi baskılanmamış (BSB) yetişkinlerde gelişen ishal olguları (52 hastada gelişen 52 atak) dahil edildi. Çalışmaya alınan BSB hastalar immünsüpresyon yaratacak herhangi bir durumu olmayan (konjenital veya edinsel bağışık yetmezliği, malignite, neoplastik hastalık, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, infeksiyona veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilecek bağışıklık durumunda baskılanma) kişilerden seçildi.

Çalışmada her hasta için hazırlanan hasta formları dolduruldu, etiyojolojiyi aydınlatmak için dışkı örneklerinin incelemesi yapılarak ishaller; aşağıdaki faktörler açısından karşılaştırmalı olarak irdelendi.

A) Klinik özellikler: İshalin süresi, dışkılama sayısı, eşlik eden semptomların varlığı (ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma ve halsizlik gibi) transplantasyon hastalarında ishalin transplantasyon sonrasında gelişme zamanı (erken dönemde gelişen, orta dönemde gelişen, geç dönemde gelişen, fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar için riskli geç dönemde gelişen ishaller gb).

B) Etiyoloji;

- a. İnfeksiyöz nedenler (bakteriyel, viral, paraziter, fungal)
- b. Noninfeksiyöz nedenler: İlaç ilişkili ishaller.

İshallerin infeksiyöz nedenlerini saptamaya yönelik tanısal tüm işlemlerin (mikroskopi, kültür, ELISA, CMV pp65 Antijenemi, endoskopi-biyopsi gb) uygulanmasına rağmen tanı konulamayan olgular arasında bir ilacın başlanmasını veya dozajının farklı verilmesini takiben

gelişen ve ilacın bırakılması ile düzelen ishaller öykü ve hariç bırakma metodu (=exclusion) ile ilaç ilişkili ishal olarak tanımlandı.

3.1. HASTA FORMLARI

Hastaların her biri için ishal etiyojisine yönelik şüpheli besin alımı, yakın çevrede benzer yakınma öyküsü, çevre koşulları, önceden kullanılan ilaç öyküsü, kullanılan immünsüpresif ilaçlar, daha önce geçirilmiş ishal atağı, hospitalizasyon öyküsü, yolculuk öyküsü, sistemik hastalık varlığı gibi detaylı anamnez, sistem sorgulaması, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerini içeren “ishalli hasta bilgi ve izlem formu” dolduruldu (Ek-1. İshalli hasta formu).

3.2. DIŞKI ÖRNEKLERİNİN İNCELENMESİ

Tüm hastalardan alınan dışkı örnekleri laboratuvarımızda rutin kullanılan araç-gereçlerden faydalanılarak ishal etkeni olabilecek bakteriyel, paraziter, fungal, viral etkenler açısından incelenmeye alındı. Parazit varlığını gösterebilme oranını arttırmak için art arda alınan 3 ayrı örnekten dışkı incelemesi yapıldı. Dışkı örnekleri geniş ağızlı, kuru ve temiz plastik kaplara alındı. Alınan bu örnekler ilk olarak makroskopik olarak kan ve mukus içerip içermediği, erişkin parazitlerinin varlığı, koku, kıvamı ve rengi yönünden değerlendirildi.

Taze dışkı örneklerinden yapılan incelemelerin yanısıra, çoklaştırma yöntemlerinden biri olan modifiye formol-etil asetat çöktürme yöntemini uygulamak için tüm dışkı örnekleri %10 formaldehit çözeltisi içeren temiz falkon tüplerin içerisinde oda ısısında saklandı. *Rotavirus*, *Adenovirus* ve *E. histolytica* etkenlerini saptamaya yönelik olmak üzere bir kısım (3 cc) dışkı temiz falkon tüpüne konularak -20°C derin dondurucuya kaldırıldı ve daha sonra toplu olarak çalışıldı (131, 132).

Tüm örnekler, etiyojiiyi aydınlatmak üzere; mikroskopik, serolojik yöntemler ve kültür yöntemi ile incelendi.

3.2.1. MİKROSKOPİK İNCELEME

Tüm örnekler mikroskopik olarak incelenmek üzere;

A. Taze preparat

B. Çöktürme yöntemi ile elde edilen dışkı sediment preparatı, olarak hazırlandı.

A. Taze preparatın hazırlanması:

Tüm dışkı örnekleri laboratuvara kabulü takiben ilk yarım saat içinde incelemeye alındı. Bunun için yaklaşık 2 mg dışkı (dışkı çubuğunun ucunda yaklaşık küçük bir koni oluşturacak miktar) bir lamın üzerinde konularak aşağıda açıklanan yöntemler kullanılarak bulunabilecek eritrosit, lökosit, protozoa kist ve trofozoitleri ve helmint yumurtası açısından incelendi (131, 133).

B. Çöktürme yöntemi ile elde edilen dışkı sediment preparatının hazırlanması:

Taze dışkı örneklerinin incelenmesinde gözden kaçabilecek olan seyrek organizmaları ortaya çıkarmak için formaldehit içinde saklanan örnekler modifiye formol-etil asetat çöktürme yöntemi uygulandı. Elde edilen dışkı sediment örnekleri aşağıda açıklanan yöntemler kullanılarak incelendi (131, 133, 134).

3.2.1.1. DİREKT MİKROSKOBİK İNCELEME YÖNTEMLERİ

Serum Fizyolojik İle Direkt Mikroskopik İnceleme:

Taze dışkı ve çöktürme sonrası elde edilen dışkı sediment örnekleri Garcia LS. ve DSÖ referans alınarak ışık mikroskopunda 10x10 ve 10x40 büyütmede lökosit, eritrosit, helmint yumurtası, protozoa kist ve trofozoidi açısından incelendi (131, 133, 134).

Geçici Boya Olan Lugol'un İyot Solüsyonu İle Direkt Mikroskopik İnceleme:

Taze dışkı ve çöktürme sonrası elde edilen dışkı sediment örnekleri Garcia LS. ve DSÖ referans alınarak lökosit ve kist ayırımı için lugol solüsyonu ile 10x40 büyütme ile incelendi (131, 133, 134).

Geçici Boya Olan Nair'in Tamponlanmış Metilen Mavis Solüsyonu İle Direkt Mikroskopik İnceleme:

Taze dışkı ve çöktürme sonrası elde edilen dışkı sediment örnekleri Garcia LS. ve DSÖ referans alınarak 10x40 büyütme ile incelendi. Bu yöntem ile incelemede lökosit ve parazit kisti ayırımı yapıldı (131, 133, 134).

Elde edilen inceleme sonuçları hazırlanmış formlara kaydedildi.

3.2.1.2. KALICI BOYALI MİKROSKOBİK İNCELEME

Kalıcı boyalı yaymaların hazırlanışı:

Boyasız mikroskopik incelemede nadir rastlanması, sayısının az olması veya küçük olması nedeni ile gözden kaçabilen mikroorganizmaların daha kolay saptanabilmesi için; taze dışkı örnekleri ve çöktürme yöntemi sonrası elde edilen dışkı sediment örneklerinden, bir dışkı çubuğu yardımıyla lamın üçte birini kaplayacak şekilde yayma hazırlandı. Yaymalar arkasındaki gazete

yazısı okunacak kadar ince ve düzgün bir şekilde yayılarak hazırlandı ve aşağıdaki kalıcı boyama yöntemleri ile boyanarak 10X100 büyütme ile incelendi.

1- Trikrom Boyama:

Taze ve çöktürme yöntemi sonrası elde edilen dışkı sediment materyalleri *B. hominis*, *E. histolytica*, *G. lamblia* etkenlerinin araştırılması için GBL Trikrom Boyama Seti kullanılarak boyandı (131, 133).

2- Modifiye Asit-Fast Boyama:

Taze ve çöktürme yöntemi sonrası elde edilen dışkı sediment materyalleri *Cryptosporidium spp.*, *C. cayatenensis*, *I. belli* mikroorganizmalarını araştırmak üzere modifiye asit-fast yöntemi ile boyandı (131, 133, 134).

3- Modifiye Trikrom Boyama:

Taze ve çöktürme yöntemi sonrası elde edilen dışkı sediment materyalleri *Microsporidia* türünü araştırmak için Trichrome Blue (Remel) boyası ile modifiye trikrom boyama yöntemi ile boyandı (131, 133, 134).

3.2.2. SEROLOJİK İNCELEME

A. Clostridium Difficile Toksin A Saptanması:

Dışkı örneklerindeki *C. difficile* toksin A'yı saptamak için direkt kalitatif hızlı immünassay testi olan *C. difficile* Toksin A Testi (Oxoid) kullanıldı. Bu test dışkı örneklerinin kabulünden sonraki ilk bir saat içinde uygulandı (135, 136).

B. Rotavirus ve Adenovirus Etkenlerinin Saptanması:

Dışkı örnekleri ishal etkeni olabilecek *Rotavirus* ve enterik *Adenovirus* açısından incelendi. Temiz falkonlara konularak -20°C 'de saklanan dışkı örnekleri biriktirilerek daha sonra *Rotavirus* ve *Adenovirus* antijeni araştırıldı. Bu amaçla hızlı immunokromotografik assay testi olan RIDA QUICK Rotavirus/Adenovirus-Combi (R-Biofarm) kaset testi kullanıldı (110, 111).

C. Amip ELISA Testi:

Eksi 20°C ' de saklanmış tüm dışkı örneklerinde ELISA yöntemi ile dışkıda *E. histolytica* antijeni araştırıldı. Bu amaçla *E. histolytica* spesifik yüzey adhezinlerine karşı monoklonal antikorlar (Mab) ile hazırlanmış bir kit olan Entamoeba-CELISA Path (Cellabs) testi kullanılarak *E. histolytica* kökenlerinin ayırıcı tanısı yapıldı. Bu şekilde direkt mikroskopide morfolojik yapı

olarak *E.histolytica* ile aynı olan fakat patojen olmayan bir tür olan *E.dispar*'ın ekarte edilmesi ve mikroskopik olarak gözden kaçabilen *E. histolytica* saptanması amaçlandı (86, 137).

3.2.3. KÜLTÜR

Dışkı örneklerinin tümünden kabulü takiben ilk yarım saat içinde ishal etkeni olabilecek *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia spp.* ve *Candida spp.* türlerinin izolasyonu için uygun besiyerlerine ekim yapıldı. Ayrıca ateşi olan vakalardan kan kültürü alındı (2, 138, 139).

Salmonella spp., Shigella spp. ve Candida spp. İzolasyonu:

- Eozin Metilen Blue (EMB) agar (Levine)
- Hektoen Enterik (HE) agar (Oxoid) besiyeri
- Kanlı agar (Oxoid)

Dışkı örnekleri laboratuvara ulaştıktan sonraki ilk yarım saat içinde bu üç besiyerine tek koloni düşecek şekilde ekildi ve 37°C etüvde 24 saat bekletildikten sonra değerlendirildi.

Salmonella spp. açısından EMB agar plağındaki laktoz negatif koloniler ile HE agarda laktoz negatif veya H₂S pozitif koloniler, *Shigella spp.* açısından ise EMB ve HE agarda laktoz negatif koloniler şüpheli koloniler olarak kabul edildi. Bu koloniler Triple Sugar İron (TSİ= Üç şekerli demirli besiyeri), üreaz, Simon'un sitrat testi, indol, metil kırmızısı, lizin ve ornitin testinden oluşan biyokimyasal testlere tabi tutuldu. Biyokimyasal testler sonrasında *Salmonella spp.* ve/veya *Shigella spp.* ile uyumlu olan kolonilere uygun spesifik antiserumlar ile aglütinasyon testi yapıldı. Spesifik *Samonella* antiserumları olarak *Salmonella* O Antiserum Poly A ve Poly B, Faktör 2; 4-5; 7; 8; 9 (Difco) kullanıldı. Suşlar aglütinasyonun izlendiği antiserumun bağlı olduğu grup içinde tanımlandı. *Shigella spp.* için ise; *Shigella* Antiserum poly A₁; A; B; C; D (Difco) polivalan antiserumları ile lam aglütinasyonu yapıldı. Suşlar aglütinasyonun izlediği serumun grubunda tanımlandı (2, 32, 139).

Bu etiyolojik ajanlar üremediğinde, kanlı plaktaki ekimlerin değerlendirilmesinde gaitanın plaktaki dört ekim çizgisinde (10⁵ koloni) mantar üremesi ve direkt mikroskopik incelemede maya hakimiyeti görülmesi halinde *Candida spp.* etiyolojik ajan olarak tanımlandı (30, 139, 140).

Campylobacter spp. ve Yersinia spp. İzolasyonu:

Campylobacter spp. taraması için dışkı örneği Skirrow besiyerine (*Campylobacter* selektif supplementli (Oxoid) %5 koyun kanlı Colombia Agar) ekildi. Campygen (Oxoid) ile jar içinde

42°C’de 48 saat inkübe edildi; inkübasyon sonrası görünüm, oksijen tolerans, oksidaz ve hareket testi ile tiplendirilmesi yapıldı.

Yersinia spp. izolasyonu için dışkı örnekleri hem direkt olarak, hem de soğukta zenginleştirme (4°C’de, 5 gün buzdolabında SF içinde bekletilerek) uygulandıktan sonra aynı şekilde *Yersinia* supplementli CİN agara ekildi. Hem direkt ekimler, hem de soğukta zenginleştirme sonrası yapılan ekimler oda ısısında 48 saat inkübe edildi. Besiyerlerinde tipik baykuş gözü koloniler ürettiğinde oksidaz, katalaz, üreaz testi uygulandı. Oda ısısında 22°C ve 37°C’de hareket muayenesi yapılarak tiplendirildi (32, 39, 139).

Kan kültürü:

İshalle başvuran, başta ateş yakınması olmak üzere sistemik hastalık belirtisi olan hastalarda olası bakteriyemiği gösterebilmek için iki vasat olmak üzere kan kültürleri alındı. Kan kültür örnekleri BACTEC 9050 (Becton Dickinson) otomatize kan kültür sisteminde inkübe edildi. Beşinci günde üreme olmayan olgular negatif olarak değerlendirildi. Pozitif üreme sinyali alınan kan kültür örnekleri kanlı ve EMB agara pasajlandı, 37°C’de 24 saat inkübasyon sonunda üreyen etkenlerin identifikasyonları için konvansiyonel yöntemler kullanıldı (2, 139).

3.2.4. CMV TANI TESTLERİ

SOT grubu hastalarda ishali tanımasına yönelik tüm testlerin uygulanmasına karşın etiyojisi açıklanamayan, kliniğinde ve laboratuvar tetkiklerinde viral infeksiyonu düşündürecek bulguları olan (kan beyaz küre düşüklüğü, organ fonksiyon testlerinde bozulma izlenmesi gb) uzamış ishallerde (>=3 gün) CMV koliti olasılığı düşünüldü. Bu hastalar CMV pp65 antijenemi testi ve kolonoskopi ile alınan biyopsilerin histopatolojik incelemeleri ile CMV koliti açısından değerlendirildi (12, 17, 20, 122, 126, 130). Bağışıklık sistemi baskılanmamış (BSB) hastalar ise CMV düşündürecek bulgular saptanmadığından CMV açısından değerlendirilmedi.

CMV pp65 Antijenemi Testi:

CMV antijenemi testi için tam kandan “buffy-coat” örneklerinden Argen firmasına ait “CİNakit” test kiti ile periferik kandaki beyaz küre hücresindeki CMV’nin internal matriks fosfoproteini (pp65) indirekt immünfloresans yöntemi ile saptandı (12, 17, 20, 122, 126, 130).

3.3. İSTATİSTİK

Sayısal değerler; normal dağılıma uyup uymadıklarına göre ortalama \pm standart deviasyon (SD) veya ortanca değerleri ile verilmiştir. Elde edilen verilerin istatistik incelemeleri nonparametrik testler olan Pearson'un Ki-Kare ve Fisher'in Exact testi ile yapıldı. Tüm testlerde gruplar arası farkın istatistiksel anlamlılık sınırı $p = 0,05$ olarak kabul edildi, 0.05 değeri ve daha düşük p değerleri anlamlı kabul edildi, $p > 0.05$ sonuçları ise istatistiksel olarak anlamsız olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows, versiyon 11.0 kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışma Kasım 2002-Kasım 2003 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen 43 SOT hastasının 31'i erkek, 12'si kadın, 52 BSB hastanın ise 25'i erkek ve 27'si kadın idi. SOT hastalarının yaş ortalaması 32.9 ± 12.2 ve BSB hastaların yaş ortalaması ise 33.7 ± 10.4 olarak belirlendi.

İshal şikayeti ile başvuran 43 SOT hastasının 3'ü karaciğer, 40'ı böbrek alıcısı idi.

Çalışmaya alınan SOT hastaları kullandıkları immünsüpresif tedavi kombinasyonları açısından incelendiğinde: 18 hastanın (%34.6) metilprednizolon (MP) + takrolimus (TAC) + mikofenolat mofetil (MMF), 9 hastanın (%17.3) MP + siklosporin A (CsA) + MMF, 7 hastanın (%13.5) MP + TAC + CsA, 6 hastanın (%11.5) MP + CsA + azatiopirin (AZA), 3 hastanın (%5.8) MP + TAC + AZA, 3 hastanın (%5.8) MP + TAC, 3 hastanın (%5.8) MP + CsA ve 3 hastanın (%5.8) ise MP + AZA kullanmakta olduğu belirlendi.

BSB hastaların ise sürekli ve düzenli kullandığı herhangi bir ilaç yoktu.

KLİNİK BULGULARA AİT VERİLER:

Çalışmaya alınan hastalar ishal şikayeti ile kliniğimize başvurduklarında, eşlik eden semptomların (ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık gibi) varlığı açısından sorgulandı. Eşlik eden semptomların dağılımı Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Karın ağrısının her iki grupta da en çok saptanan yakınma olduğu belirlendi. Yine sadece karın ağrısı semptomu için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.027$). Karın ağrısı BSB hastalarında daha fazlaydı. Diğer semptomların varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark

saptanmamakla birlikte, ishale eşlik eden diğer semptomlar SOT hastalarında daha düşük oranlardaydı

Tablo 4.1. Her iki grup için ishale eşlik eden semptomların oranları ve dağılımı

SEMPTOMLAR	SOT'lu Hasta n=52	BSB Hasta n=52	p
Karın ağrısı	40 (%76.9)	48 (%92.3)	0.027
Halsizlik	24 (%46.1)	20 (%38.4)	AD*
Bulantı	23 (%44.2)	30 (%57.7)	AD
İştahsızlık	15 (%28.8)	12 (%23.1)	AD
Ateş	11 (%21.2)	16 (%30.8)	AD
Kusma	10 (%19.6)	11 (%21.2)	AD

*(AD: Anlamlı değil)

Her iki grupta bulunan hastalardaki günlük dışkılama sayısı karşılaştırıldığında, SOT hastalarında ortalama günlük dışkılama sayısı 5.4 ± 1.9 kez / gün, ortanca değeri 5 kez / gün (3-13 kez / gün) iken; BSB hastalarda ortalama dışkılama sayısı 6.2 ± 1.4 kez / gün, ortanca değeri 6 kez / gün (4-10 kez / gün) olarak bulundu. Dışkılama sayısı BSB hastalarında daha fazla olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0.001$).

Her iki grup, ishali devam ettiği süre açısından değerlendirildiğinde SOT hastalarında ishali ortalama süresi 3.8 ± 2.6 gün (1- 15 gün); BSB hastalarda ise 2.5 ± 1 gün (1- 7 gün) olarak bulundu. İshali süresi SOT hastalarında daha uzundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.001$).

ETİYOLOJİYE AİT VERİLER:

Çalışma kapsamına alınan hastaların ishal etiyojilerine yönelik olarak yapılan tetkikler sonrasında SOT'lu hastaların 44'ünde (%84.6) etiyojoloji tanımlanırken, BSB hastaların ise 38'inde (%73.1) etiyojoloji tanımlandı (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Her iki grup için araştırılan ishallerde; etiyojisi belirlenen ve tanımlanmayan ishallerin oranları ve dağılımı

Araştırılan İshaller	SOT Hastaları	BSB Hastalar
Etiyojisi tanımlanan	44 (%84.6)	38 (%73.1)
Etiyojisi tanımlanmayan	8 (%15.4)	14 (%26.9)

İshal ataklarında saptanabilen etkenlerin dağılımına bakıldığında SOT'lu hastaların 34'ünde (%77.2) infeksiyöz, 10'unda (%22.8) noninfeksiyöz nedenler, BSB hastaların ise 34'ünde (%89.4) infeksiyöz, 4'ünde (%10.6) noninfeksiyöz nedenler bulundu (Tablo 4.3). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte SOT hastalarında noninfeksiyöz nedenlerin görece daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 4.3. Etiyojisi belirlenen ishal nedenlerinin iki gruba göre dağılımı

Tanımlanan İshal Nedenleri	SOT'lu Hasta n= 44	BSB Hasta n= 38	p
İnfeziyöz	34 (%77.2)	34 (%89.4)	AD*
Noninfeksiyöz	10 (%22.8)	4 (%10.6)	

*AD: Anlamlı değil

1) İnfeksiyöz İshal Nedenleri:

İshale neden olan infeksiyöz nedenler:

- Bakteriyel,
- Paraziter,
- Viral,
- Fungal; olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İnfeksiyöz nedenli ishallerin bakteriyel, viral, paraziter ve fungal etkenlere göre genel dağılım oranları

Etkenler	SOT Hastaları (n= 34)	BSB Hastalar (n= 34)
Bakteriyel etkenler	8 (%23.5)	12 (%35.2)
Paraziter etkenler	18(%52.9)	18 (%52.9)
Viral etkenler	7 (%20.5)	3 (%8.8)
Fungal etkenler	1(%2.9)	1 (%2.9)

Genel etken dağılımına göre paraziter ve fungal etkenler açısından her iki grupta benzer sonuçlar elde edildi. Bakteriyel etkenler BSB hastalarda daha yüksek oranda saptanırken, viral etkenler ise SOT hastalarında daha yüksek oranda tespit edildi.

Etkenler		SOT'lu hasta (n= 34)	BSB hasta (n= 34)	p
Bakteriyel	<i>C. difficile</i>	3 (%8.8)	2 (%5.8)	AD*
	<i>Shigella spp.</i>	2 (%5.8)	3 (%8.8)	AD
	<i>Campylobacter spp.</i>	2 (%5.8)	2 (%5.8)	AD
	<i>Salmonella spp.</i>	1 (%2.9)	4 (%11.7)	AD
	<i>Yersinia spp.</i>	0	1 (%2.9)	AD
Paraziter	<i>G. lamblia</i>	9 (%26.4)	7 (%20.5)	AD
	<i>Cryptosporidium spp.</i>	7 (%20.5)	1 (%2.9)	0.01
	<i>E. histolytica</i>	1 (%2.9)	7 (%20.5)	0.01
	<i>B. hominis</i>	1 (%2.9)	3 (%8.8)	AD
Viral	CMV	6 (%17.6)	0	0.02
	<i>Rotavirus</i>	1 (%2.9)	2 (%5.8)	AD
	<i>Adenovirus</i>	0	1 (%2.9)	AD
Fungal	<i>Candida spp.</i>	1 (%2.9)	1 (%2.9)	AD

İnfeksiyöz nedenli ishallerin genel dağılımının yanında, infeksiyöz etkenlerin iki grup arasındaki dağılımı Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Her bir etiyolojik ajan için incelendiğinde; *Cryptosporidium* ve CMV sıklığı, SOT hastalarında BSB hastalara göre daha yüksek oranda saptandı. İki grup arasında CMV ve *Cryptosporidium spp.* için istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. BSB hastalarda ise *E. histolytica* sıklığı SOT hastalarına göre daha yüksek oranda saptanıp, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (p= 0.01). Diğer etiyolojik ajanlar için iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tablo 4.5. İnfeksiyöz nedenli ishal etiyolojik ajanlarının her birinin iki grup için dağılımı ve oranları

*AD: Anlamlı değil

2. Noninfeksiyöz İshal Nedenleri:

Noninfeksiyöz nedenli ishaller SOT hastalarının 10’unda ve BSB hastalarının ise 4’ünde saptanıp, ilaç ilişkili ishallerden oluşmaktaydı. İshalle ilişkili olabilecek ilaçlar Tablo 4.6.’da irdelendi.

Tablo 4.6. Noninfeksiyöz nedenli ishallerden sorumlu ilaçlar ve dağılım oranları

İlaçlar	SOT Hastaları (n=10)	BSB Hastalar (n=4)
MMF	5 (%50)	-
Kolşisin	2 (%20)	-
Antibiyotikler *	2 (%20)	2 (%50)
Mg preperatı	1 (%10)	0
Laksatifler	0	2 (%50)

* Son 2 ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü

SOT hastalarında MMF, ilaç ilişkili ishal nedenleri arasında en yüksek orana sahipti. İshalin bu ilacın başlanmasından ortalama olarak 26 gün (9-40 gün) sonra geliştiği ve ilacın kesilmesinin ardından ortalama 4.6 gün (3-6 gün) sonra son bulduğu görüldü. Antibiyotik ilişkili ishaller SOT hastalarında %20 oranına sahipken, BSB hasta grubunda ise %50 oranında saptandı.

ETKEN BELİRLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

A. MİKROSKOPİK İNCELEME:

Tüm ishal ataklarından alınan dışkı örnekleri boyalı ve boyasız mikroskopik incelemeye alındı. Yapılan boyalı ve boyasız mikroskopik inceleme sonucu elde edilen ishal etkenleri Tablo 4.7’de özetlendi

Tablo 4.7. Her iki grup hasta için dışkınn boyalı ve boyasız mikroskopik inceleme sonucu elde edilen etkenler ve dağılım oranları

Dışkınn Direkt Mikroskopik İncelemesi		SOT hastası (n=52)	BSB hasta (n=52)	p
Boyasız Direkt Mikroskopik İnceleme Sonuçları	<i>G. lamblia</i>	9 (%17.3)	7 (%13.5)	AD*
	<i>E. histolytica</i> / <i>E. dispar</i>	0	9 (%17.3)	0.009
	<i>B. hominis</i> (alanda > 5)	2 (%3.8)	3 (%5.8)	AD
	Artmış maya hücresi varlığı	4 (%7.7)	3(%5.8)	AD
	Özellik saptanmayan	37 (%71.2)	30 (%57.6)	AD
Dışkınn Trikrom Boyama Sonuçları	<i>G. lamblia</i>	9 (%17.3)	7 (%13.5)	AD
	<i>B. hominis</i> formları	2 (%3.8)	3 (%5.8)	
	<i>E. histolytica</i> / <i>E. dispar</i>	0	7 (%13.5)	
	Parazit saptanmayan	41 (%78.8)	35 (%67.3)	
Dışkınn Modifiye Asit-Fast Boyama Sonuçları	<i>Cryptosporidium spp.</i>	7 (%13.5)	1 (%1.9)	0.03
	<i>Isospora spp.</i>	0	0	
	<i>Cylospora spp.</i>	0	0	
	Parazit saptanmayan	45 (%86.5)	51 (%98.1)	
Dışkınn Modifiye Trikrom Boyama Sonuçları	<i>Microsporidia spp.</i>	0	0	AD
	Parazit saptanmayan	52 (%100)	52 (%100)	

*AD: Anlamli değil

Boyasız direkt mikroskopik inceleme sonucu *E. histolytica* kist / trofozoti görülen dışkı örnekleri BSB hastalarında yüksek olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0.009$). *G. lamblia*, *B. hominis* ve artmış maya hücrelerinin görülmesi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Trikrom boyası ile incelemede SOT hastalarının 11'inde (%21.2) ve BSB hastalarının ise 17'sinde (%32.7) dışkıda parazit saptandı. Trikrom boyası ile incelemede *G. lamblia* kist ve/veya trofozoiti 9 SOT hastasında (%17.3) ve 7 BSB hastada (%13.5), *B. hominis* formları 2 SOT hastasında (%3.8) ve 3 BSB hastada (%5.8) saptandı. *E. histolytica* kist ve/veya trofozoiti SOT hastalarında saptanmaz iken BSB hastalarının ise 7'sinde (%13.5) saptandı. Trikrom boyası inceleme sonuçlarında etken dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Dışkının modifiye asit-fast boyası ile incelenmesinde SOT hastalarının 7'sinde (%13.5) ve BSB hastalarının ise 1'inde (%1.9) *Cryptosporidium spp.* ookistleri saptandı. Aynı boyama yöntemi ile tanımlanan *I. belli* ve *C. cayetenensis* ise her iki hasta grubunda da saptanmadı. İki grup arasında *Cryptosporidium spp.* ookistlerinin görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($p= 0.03$).

Her iki grup için dışkının modifiye trikrom boyası ile incelemesinde *Microsporidia spp.*'ye rastlanmadı.

B. SEROLOJİK İNCELEMELER

Dışkıda Amip Antijeni testi:

Mikroskopik incelemeye ek olarak tüm dışkı örneklerinde ELISA yöntemi ile amip antijeni araştırıldı. SOT hastalarının 1'inde (%1.9) ve BSB hastalarının ise 7'sinde (%13.5) amip antijeni saptandı. Mikroskopik inceleme ile *E. histolytica* saptanmayan 1 SOT hastasında amip antijeni pozitif. Direkt mikroskopik inceleme ile *E. histolytica* kist veya trofozoiti saptanmış olan 9 BSB hastanın ise 5'inde amip antijeni saptandı. Mikroskopik incelemede bulunmasına rağmen amip antijeni saptanamayan 4 hastadaki mikroskopik bulgular apatojen tür olan *E. dispar* varlığı olarak kabul edildi. Yine bu grupta mikroskopik incelemede kist veya trofozoit saptanamamasına karşın 2 hastada amip antijeni pozitif olarak saptandı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Dışkı mikroskopik inceleme sonucu ile Amip ELISA test sonuçlarının karşılaştırılması

		SOT Hastası (n= 52) Mikroskopik İnceleme		BSB Hasta (n= 52) Mikroskopik İnceleme	
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Dışkı Antijen Testi	Negatif	51 (%98.1))	0	41 (%95.3)	4 (%44.4)
	Pozitif	1 (%1.9)	0	2 (%4.7)	5 (%55.6)
p		AD*		0.0001	

*AD: Anlamli değil

C. difficile Toksin A Testi:

Tüm dışkı örnekleri *C. difficile*'ye ait toksin A'yı saptayan immünkromotografik assay yöntemi ile test edildi. SOT hastalarının 3'ünde (%5.8) ve BSB hastalarının 2'sinde (%3.8) toksin pozitifliği saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Her iki grubun C. difficile toksin A açısından değerlendirilmesi

C.difficile Toksin A İmmünkromotografik assay	SOT hastası n=52	BSB Hasta n= 52	p
<i>C. difficile</i> toksin A (+)	3 (%5.8)	2 (%3.8)	AD*
<i>C. difficile</i> toksin A (-)	49 (%94.2)	50 (%96.2)	

*AD: Anlamli değil

Viral Antijen Tarama Testleri:

Saklanan tüm dışkı örneklerinde *Rotavirus* ve enterik *Adenovirus* etkenlerinin dışkıdaki antijenleri hızlı immunokromotografik assay yöntemi ile araştırıldı. Bir SOT ve 2 BSB hastada *Rotavirus* ve 1 BSB hastada enterik *Adenovirus* saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında fark yoktu (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Rotavirus ve Enterik Adenovirus' un sıklığı ve dağılımı

Rotavirus ve Enterik Adenovirus İmmüno-kromotografik assay	SOT Hastası n= 52	BSB Hasta n= 52	p
Rotavirus (+)	1 (%1.9)	2 (%3.8)	AD*
Enterik Adenovirus (+)	0	1 (%1.9)	
Her hangi bir özellik yok	51 (%98.1)	49 (%96.1)	

*AD: Anlamli değil

C. KÜLTÜR:

İshal nedeni olabilecek *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia spp.* ve *Candida spp.* etkenlerinin izolasyonu için dışkı kültürü yapıldı. Her iki grupta izole edilen etken dağılımı Tablo 4.11'de özetlenmiştir. Dışkı kültür sonucu izole edilen etken dağılımı açısından irdelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.11. Kültür sonucunda izole edilen etkenler ve dağılımı

İzole Edilen Etkenler	SOT Hastası (n= 52)	BSB Hasta (n= 52)	p
<i>Shigella spp.</i>	2 (%3.8)	3 (%5.8)	AD*
<i>Campylobacter spp.</i>	2 (%3.8)	2 (%3.8)	
<i>Salmonella spp.</i>	1 (%1.9)	4 (%7.7)	
<i>Yersinia spp.</i>	0	1 (%1.9)	
<i>Candida spp.</i>	1 (%1.9)	1 (%1.9)	
Patojen bakteri üremeyenler	46 (%88.4)	41 (%78.8)	

*AD: Anlamli değil

İshal ve ateş yakınması ile başvuran 11 SOT hastasında ve 16 BSB hastada olası bakteriyemiği gösterebilmek için kan kültürü alındı. Kan kültür incelemesinde; yalnız 1 SOT hastasında *Salmonella* bakteriyemisi saptanırken, BSB hastalarda bakteriyemi görülmedi.

D. CMV TANI TESTLERİ:

İshali 3 günden uzun süren ve etiyojisi aydınlatılmayan klinik ve laboratuvar tetkiklerinde viral infeksiyonu düşündürecek bulguları olan (ateş, ishal, gastrointestinal yakınmalar, kan beyaz küre düşüklüğü, trombositopeni, organ fonksiyon testlerinde bozulma izlenmesi gb) hastalarda CMV tanısı için araştırma yapıldı. BSB hasta grubunda bu tanıma uyan hasta yoktu (34 infeksiyöz, 4 ilaç ilişkili noninfeksiyöz ishal). SOT hastalarında gözlenen ve yukarıdaki tanıma uyan 28 ishal atağı (%53.8) CMV koliti açısından incelendi ve 6 ishal atağı (%11.5) CMV koliti olarak belirlendi. İki grup CMV tanısı açısından karşılaştırıldığında, SOT hastalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P = 0.02).

CMV koliti olarak tanı alan 6 hasta CMV'ye yönelik tanısal testler açısından incelendiğinde; 3 hastanın (%50) kolonoskopi ve biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile, 2 hastanın (%33.3) kolonoskopi ve biyopsinin histopatolojik incelenmesi + CMV pp65 antijenemi testi ile ve 1 hastanın salt (%16.6) CMV pp 65 antijenemi testi ile CMV koliti tanısı aldığı saptandı (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. CMV koliti açısından araştırılan hastaların CMV'ye yönelik tanısal testlerinin karşılaştırması

CMV açısından Değerlendirilen Hastalar n= 28		CMV pp65 sonuçları	
		CMV pp65 (+)	CMV pp65 (-)
Kolonoskopi ve Biyopsi Sonuçları	CMV kolit ile uyumlu (+)	2 (%7.1)	3 (%10.7)
	CMV kolit ile uyumsuz (-)	1 (%3.5)	22 (%78.5)
		p < 0.009	

E. HARIÇ BIRAKMA ve ÖYKÜ:

İki grup infeksiyöz nedenli ishallerin araştırılmasından sonra tanı konulamayan olgular, öykü ve hariç bırakma metodu ile noninfeksiyöz nedenli ishaller açısından değerlendirildiğinde SOT hastalarının 10'una (%19.2) ve BSB hastaların ise 4'üne (%7.7) ilaç ilişkili ishal tanısı

konuldu (Tablo 4.13). İlginç olarak SOT hastalarında yüksek oranda bulunmasına karşın iki grup arasında ilaç ilişkili ishal açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.13. İlaç ilişkili ishallerin sıklık ve dağılımı

İlaç ilişkili ishaller	SOT Hastası (n= 52)	BSB Hasta (n= 52)	p
İlaç ilişkili ishal (+)	10 (%19.2)	4 (%7.7)	AD*
İlaç ilişkili ishal (-)	42 (%80.8)	48 (%92.3)	

*AD: Anlamlı değil

SOT HASTALARINDA İSHALİN GELİŞME DÖNEMLERİ:

SOT hastalarında ishallerin transplantasyon yapıldıktan ne kadar sonra geliştiği incelendi. Transplantasyonu takip eden ilk 1 ay içinde gelişen ishaller “erken dönemde gelişen ishaller”, transplantasyonu takiben 1. ve 6. ay arası gelişen ishaller “orta dönemde gelişen ishaller” ve transplantasyonun 6 ay sonrasında gelişen ishaller ise “geç dönemde gelişen ishaller” olarak değerlendirildi. Transplantasyondan 6 ay sonrasında gelişmesine karşın yakın zamanda (son 6 ay içinde) ek immünsüpresyon alan hastalarda gelişen ishaller “riskli geç dönemde gelişen ishaller” olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan SOT hastalarında organ naklini takiben ishallerin gelişme süresi ortalama 31.5 ± 36.6 ay (5gün-13 yıl) idi. İshal, hastaların 7’sinde (%13.5) transplantasyon yapılmasının erken döneminde, 12’sinde (%23.1) orta dönemde, 29’ unda (%55.7) geç dönemde ve 4’ünde (%7.6) ise riskli geç dönemde gelişmişti (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Transplantasyon dönemine göre gelişen ishal atak ayısı

TRANSPLANTASYON SONRASI İNFEKSİYON GELİŞİM DÖNEMLERİ	Gelişen ishal atak sayısı
Erken dönem	7 (%13.5)
Orta dönem	12 (%23.1)
Geç dönem	29 (%55.7)
Riskli geç dönem	4 (%7.6)

SOT hastalarında gelişen ishal ataklarının (52 atak), etiyolojik ajanlara göre transplantasyonu takiben hangi dönemde geliştiği Tablo 4.15’de gösterilmiştir. Gelişim dönemi açısından sadece CMV infeksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.004). CMV’ye bağlı gelişen 6 ishal atağından 5’inin (%83.3) transplantasyonu takiben orta dönemde ve birinin ise geç dönemde geliştiği görüldü. Diğer etiyolojik ajanların geliştiği dönemlerin dağılımı açısından ise istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Tablo 4.15. SOT hastalarında ishal nedenlerinin transplantasyon yapıldıktan sonraki geliştiği dönemler ve dağılımı

İshal nedenleri		Erken dönem (n= 7)	Orta dönem (n= 12)	Geç dönem (n= 29)	Riskli geç dönem (n= 4)	p
Bakteriyel (n= 8)	<i>C. difficile</i> (n= 3)	2 (%66.7)	-	-	1 (%33.3)	AD*
	<i>Shigella spp.</i> (n= 2)	1 (%50.0)	-	1 (%50.0)	-	AD
	<i>Campylobacter spp.</i> (n= 2)	-	-	2 (%100.0)	-	AD
	<i>Salmonella spp.</i> (n= 1)	-	-	1 (%100.0)	-	AD
Paraziter (n= 18)	<i>G. lamblia</i> (n= 9)	1 (%11.1)	3 (%33.3)	5 (%55.6)	-	AD
	<i>Cryptosporidium spp.</i> (n= 7)	-	2 (%28.6)	5 (%71.4)	-	AD
	<i>E. histolytica</i> (n= 1)	-	-	1 (%100.0)	-	AD
	<i>B. hominis</i> (n= 1)	-	-	1 (%100.0)	-	AD
Viral (n=7)	CMV (n=6)	-	5 (%83.3)	1 (%16.7)	-	0.004
	Rotavirus (n= 1)	-	-	1 (%100.0)	-	AD
Mantara bağlı (n= 1)	<i>Candida spp.</i> (n= 1)	-	-	-	1 (%100.0)	AD
İlaç ilişkili (n= 10)	MMF (n= 5)	2 (%40.0)	1 (%20.0)	-	2 (%40.0)	AD
	Kolşisin (n= 2)	1 (%50.0)	-	1 (%50.0)	-	AD
	Antibiyotikler (n= 2)	-	1 (%50.0)	1 (%50.0)	-	AD
	Mg preperatı (n= 1)	-	-	1 (%100.0)	-	AD
Bilinmeyen (n= 8)	-	-	8 (%100.0)	-	AD	

*AD: Anlamlı değil

HASTALARIN PROGNOZ AÇISINDAN İNCELENMESİ

Hastaların klinik olarak prognozunun incelemesinde SOT hastalarının 38'inde (%73.1) herhangi bir problem gelişmeksizin iyileşme, 6'sında (%11.5) tekrarlayan ishal atağı ile iyileşme, 3'ünde (%5.7) relaps ve iyileşme, 2'sinde (%3.8) akut böbrek yetmezliği (ABY)'ni takiben iyileşme, 1'inde (%1.9) organ disfonksiyonu ve greft rejeksiyonu, kalan 1'inde (%1.9) ise ishal ile ilişkisiz ölüm görüldü. BSB hastaların ise 51'inde (%98.1) herhangi bir problem gelişmeden iyileşme ve sadece 1'inde (%1.9) ABY'ni takiben iyileşme görüldü (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. İki grup için ishalin prognozu açısından karşılaştırımı ve dağılım oranları

İshal atağı ile gelen hastaların prognozu	İshalli SOT hastası n= 52	İshalli immünsağlam hasta n=52
İyileşme	38 (%73.1)	51 (%98.1)
İyileşme ve Tekrar başvuru	6 (%13.5)	0
Tekrar başvuru + Relaps+iyileşme	3 (%5.7)	0
ABY+iyileşme	2 (%3.8)	1 (%1.9)
Bakteriyemi +iyileşme	1 (%1.9)	0
Transplantasyon organ disfonksiyonu	1 (%1.9)	-
Eksitus ile sonlanım	1 (%1.9)	0

SOT hastalarında ishale neden olan etken dağılımına göre prognoz seyri ise Tablo 4.17'de özetlenmiştir.

Bakteriyel nedenli ishallerin 7'sinde herhangi bir problem gelişmeden iyileşme görülürken, hastaların 1'inde bakteriyemi gelişimi ve sonrasında iyileşme görüldü.

Paraziter ishallerin 12'sinde herhangi bir problem gelişmeden iyileşme izlenirken, 3'ünde relaps ile tekrar başvuru ve iyileşme; 2'sinde ABY gelişimi ve sonrasında böbrek fonksiyonlarının düzelerek iyileşme; kalan 1 hasta da ise ishal ilişkisiz, septik şok nedeni ile ölüm görüldü.

Viral nedenli ishallerin 4'ünün bir problem gelişmeden iyileşme, 2'sinin tekrar başvuru sırasında tanı alıp iyileşme ve kalan 1 hastanın ise transplante edilen organın disfonksiyonu ile sonlandığı görüldü.

Mantara bağlı 1 vaka ek problem gelişmeksizin iyileşme ile sonlandı.

Etiyolojisi aydınlatılamayan vakaların 8'i de iyileşme ile sonlanan olgulardı.

Tablo 4.17. SOT hastalarında ishal nedenlerine göre prognoz durumları

İshal atağı ile gelen hastaların prognozu	Bakteriyel (n= 8)	Paraziter (n= 18)	Viral (n=7)	Mantara bağlı (n= 1)	İlaç ilişkili (n= 10)	Bilinmeyen (n= 8)
İyileşme	7 (%87.5)	11 (%61.1)	4 (%57.1)	1 (%100.0)	9 (%90.0)	6 (%75.0)
iyileşme ve tekrar başvuru	-	1 (%6.1)	2 (%28.5)	-	1 (%10.0)	2 (%25.0)
Tekrar başvuru + Relaps+iyileşme	-	3 (%16.6)	-	-	-	-
ABY+iyileşme	-	2 (%11.1)	-	-	-	-
Bakteriyemi +iyileşme	1 (%12.5)	-	-	-	-	-
Transplantasyon organ disfonksiyonu	-	-	1 (%14.2)	-	-	-
Eksitus ile sonlanım	-	1 (%5.5)	-	-	-	-

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Her yaştan insanı etkileyen, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ishal; infeksiyöz ve noninfeksiyöz çok çeşitli nedenlerle gelişebilen bir semptomdur (1, 2, 5). Amerika'da her yıl 211 milyon ile 375 milyon arasında ishal kliniği ile karşılaştığı, bu yüzden yılda 900.000 kişinin hospitalize edildiği ve 6000 kişinin öldüğü bildirilmektedir (2, 3, 4). Sağlık Bakanlığı'nın 1997 verilerine göre Türkiye'de tüm yaş gruplarını ilgilendiren ölüm nedenleri içinde ishaller yedinci sırada yer almaktadır, 2000 yılı verilerine göre tüm yaşlarda ishallerin yıllık prevalansı ise %7.6 olarak bildirilmiştir (www.saglik.gov.tr).

İshallerin tamamen önlenmesi mümkün görünmese de hangi etkenin hangi ülke ve bölgede sık görüldüğünün, mevsimlere, kişilerin yaşlarına, alışkanlıklarına, hastaya ait özelliklere göre dağılımının bilinmesi önemlidir.

Hangi nedenle (bakteriyel, viral, paraziter, noninfeksiyöz) gelişirse gelişsin ishaller, insanlarda elektrolit ve sıvı kayıplarına bağlı olarak çeşitli olumsuz sonuçlara yol açmaktadırlar. Böyle bir durum direnci düşük olan yaşlılar, çocuklar ve doğuştan ya da edinsel immünyetmezlik durumu olan kimselerde ağır ve kronik seyereden ciddi sorunlara neden olmaktadır (17, 23, 24).

İmmünyetmezlikli kişilerde gelişen ishallerde; semptomların maskelenebilmesi, bakteriyemi ve metastatik infeksiyon riskinin olması, kliniğin ağır veya kronik seyredebilmesi mümkündür. Bu nedenle bu hastalarda tanı çalışmalarına hızla başlanması, semptomatik tedavi ve muhtemel etkene yönelik ampirik tedavi verilmesi gerekliliği bilinmektedir (4, 17, 21).

İshal, immünsüpresif tedavi alan transplantasyon hastalarında sık olarak görülmektedir ve çok farklı etkenlerle meydana gelebilmektedir. Bu popülasyonda etiyolojiyi tanımlamada immünsüpresyonun doğası (immünsüpresif ilaçların hücrel immüniteyi baskılaması sonucu çeşitli fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen infeksiyöz ishaller veya ilaçların yan etkisi), epidemiyolojik etkiler (latent durumda var olan mikroorganizmalar, coğrafik özellik gösteren patojenler, yiyecek kaynaklı patojenler, hastane kaynaklı mikroorganizmalar), transplantasyon yapıldıktan sonra geçen zaman, cerrahi sırasında oluşabilecek mekanik hasarlanma, mukozal yüzeylerin bütünlüğünün bozulması, kronik viral infeksiyonların varlığı, immünsüpresyonun net durumu, immünsüpresif ilaçların doz ve süresi, malnütrisyon gibi çeşitli faktörler etkilidir (12, 13, 14, 17, 21).

Bu çalışmada SOT hastalarında, almış oldukları immünsüpresif tedaviler ile gelişen immün baskılanma nedeni ile daha ağır veya kronik seyir izleyebilen klinik tablolara neden olan ishallerin etiyolojik nedenlerini ortaya koymayı amaçladık. Bu çalışmanın verileri, ülkemizde ishal yakınması ile hastaneye başvuran transplantasyon hastalarında olası etkenlerin bilinmesi tanıya yönelik testlerin ve olası ishal etkenlerine karşı uygulanabilecek profleksilerin belirlenmesi konusunda bilgilerimize katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızda bir yıl içinde ishal yakınması ile başvuran 43 SOT hastasında gelişen 52 ishal atağının ve eş zamanlı olarak ishal yakınması ile başvuran 52 BSB hastadaki ishal atağının etiyolojik ajanları araştırılmış ve aralarında fark olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Çalışma grubundaki SOT hastaları organ reddini önlemek için düzenli olarak immünsüpresif ajanlar kullanmakta iken, BSB hasta grubu immünsüpresyon yaratacak herhangi bir durumu bulunmayan, sürekli ilaç kullanımı olmayan hastalardan oluşmaktaydı.

SOT hastalarında ishaller, immünsüpresyon nedeni ile normal konaktaki ishallerden bazı farklılıklar göstermektedir. Öncelikle BSB kişilerden çok daha sık rastlanan bir semptomdur (17, 21, 22). Literatürde diğer immünsüpresif hasta gruplarında da bu doğrultuda sonuçların bulunduğu bildirilmiştir. Arduino ve arkadaşlarının bir yazısında HIV ile infekte hastalarda gelişmiş ülkelerde %50'lere, gelişmekte olan ülkelerde %90'lara ulaşan sıklıkta ishal semptomu geliştiği bildirilmiştir (31). Ayrıca immün sistemi baskılanmış kişilerde olağan etkenlerle ciddi ve ölümcül seyirli hastalıklar meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia spp.* %30-40 oranında bakteriyemi yaparken, CMV koliti ve *C. difficile*'ye bağlı gelişen psödomembranöz kolitlerde ölümle sonuçlanan klinik tablolar bildirilmiştir. Yine bu grupta daha sık nüks görülmektedir. *C. difficile*, *Salmonella spp.* ve *G. lamblia* ile gelişen klinik tablolar buna örnek verilebilir. Bu hasta grubunda CMV, *Mycobacterium avium complex* gibi olağan dışı etkenler ile de ishal gelişebilir. Aynı zamanda kullanılan ilaçlara bağlı gelişebilen ishaller de görülebilmektedir (3, 4, 17, 20, 21, 23, 24, 26).

Bu nedenle ishali olan SOT hastalarında etiyoloji araştırılırken; etkenlerin neler olabileceği, tanısal yaklaşımın nasıl olması gerektiği, ampirik ve spesifik tedavi için seçilecek ajanlar düşünülürken "immünsüpresyon varlığı" mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Çalışmaya alınan SOT hastalarının yaş ortalaması 32.9 ± 12.2 ve BSB hastaların ise 33.7 ± 10.4 olarak bulundu. Her iki grupta yaş ortalaması açısından aralarında fark olmayıp, erişkin yaş grubu içinde yer almaktaydı.

İshalli olgulara yaklaşımda önemli olabilecek klinik özellikler mevcuttur, bunlar; hastalığın ne zaman ve nasıl başladığı, dışkıının özellikleri, dışkılama sayısı, dışkı miktarı, dehidratasyon bulguları, eşlik eden semptomların varlığı (ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrıları), fizik bakıda vital bulguların, batın hassasiyetinin ve bilinç değişikliklerinin değerlendirilmesidir (2, 4, 5, 141).

İmmünsüpresif tedaviler ve kortikosteroidlerin antienflamatuvar etkilerinin olması nedeni ile SOT hastalarında immün yanıt daha hafiftir bu nedenle hastaların fizik ve klinik bulguları (karın ağrısı, ateş, halsizlik vb) daha belirsiz seyredebilir. Perforasyon veya divertikülit gibi ilerlemiş hastalık olmadıkça, silik klinik bulgu ve semptomlar görülebilir (17, 20, 22).

Bizim çalışmamızda her iki gruba dahil hastalar, ishal ile hastanemize başvurduklarında eşlik eden semptomların varlığı açısından sorgulandılar (Bkz. Tablo 4.1.). Bu semptomlar arasında sadece karın ağrısı yakınması BSB hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek

bulundu ($p=0.027$). Ateş, kusma ve bulantı semptomları ise SOT hastalarında diğer gruba göre daha düşük oranda bulunurken; halsizlik, iştahsızlık yakınması SOT hastalarında, BSB hastalara göre biraz daha yüksek oranda saptandı. Bu özellikler açısından aralarında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Diğer bir özellik olan günlük dışkılama sayısı açısından iki grup karşılaştırıldığında SOT hastalarında ortalama dışkılama sayısı 5.4 ± 1.9 kez/gün iken BSB hastalarda 6.2 ± 1.4 kez/gün olup, BSB hastalarda daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0.001$) olduğu görüldü.

Çalışmamızda klinik özellikler ve semptomlar SOT hastalarında, BSB hastalara göre daha hafif olarak izlenmiştir. Klinik özellikler ve semptomların SOT hastalarında kullanılan immünsüpresif tedaviler nedeniyle tabloyu değerlendirmede yetersiz olabileceği düşünülmüştür.

Her iki grup etiyolojik etkenler hakkında fikir verebilecek bir parametre olan ishalin süresi açısından karşılaştırıldığında SOT hastalarında ishalin ortalama süresi 3.8 ± 2.6 gün (1-15 gün), BSB hasta grubunda ise 2.5 ± 1 gün (1-7 gün) olarak bulundu. İstatistiksel olarak SOT hastalarında ishal süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı ($p=0.001$). Bu bulgular mevcut literatür bilgileri ile uyumlu olarak bulundu. SOT hastalarında savunma mekanizmalarındaki süpresyon nedeni ile gelişen ishallerin uzun süre devam ettiği bilinmektedir (3, 4, 5, 17, 20, 22).

Etiyolojik Veriler:

İshal bulgusu bir çok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. 1960'ların sonlarına kadar ancak %11-20'si etiyolojik açıdan tanımlanabilirken, klinik yaklaşımların ve girişimsel tetkiklerin uygulanabilirliğinin artması ve laboratuvar olanaklarının gelişmesi ile bu oran %65-85'lere çıkmıştır. Gelişmemiş ülkelerde bu oran düşüktür, bunun nedenlerinden biri; tanı için çok sayıda işlemin uygulanamamasıdır. Bu işlemlerin uygulanmasını fakirlik ve yetişmiş elemanın azlığı büyük ölçüde engellemektedir. Laboratuvara gönderilen örnekler ile birlikte hastaya ait bilgi verilmemesi de tanıyı olumsuz yönden etkileyen faktörlerden biridir (3, 4, 8, 9).

İmmünsüpresif kişilerde gelişen ishalleri irdeleyen çalışmalarda, etiyolojisi aydınlatılan ishallerin %50-85 oranında olduğu görülmüştür. Örneğin; Ardino'nun bir derlemesinde AIDS hastalarının %50-90'ında ishal geliştiği ve gelişen ishallerin %50-80'inde patojen izole edildiği bildirilmiştir (31). Smith ve arkadaşları; ishali olan 20 AIDS hastasında yapmış oldukları çalışmada, hastaların 17'sinde (%85) intestinal bir patojen izole etmişlerdir (23). Kang ve arkadaşları, ishali olan KİT hastalarında yaptıkları çalışmada; hastaların %81'inde etiyoloji

tanımlamışlardır (142). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Altıparmak ve arkadaşları ishali böbrek trasplantasyon hastalarında; %81.5 oranında etiyolojiyi tanımlamış ve ishallerin %41.5'inin infeksiyöz nedenlere, %34'ünün kullanılan ilaçlara ve %6'sının vagotomi ve inflamatuvar hastalığa bağlı geliştiğini bildirmişlerdir (26).

Çalışmamızda SOT hastalarının %84.6'sında, BSB hastaların ise %73.1'inde ishal etiyolojisi tanımlandı (Bkz. Tablo 4.2.). Her iki hasta grubunda tanımlanan ishallerin oranı, literatürlerde bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak bulundu ve literatürlerde belirtilen etiyolojisi aydınlatılmış ishaller için yüksek oran olan %85'e yakındı.

Tanımlanabilen ishal etiyolojik etkenlerinin dağılımına bakıldığında SOT'lu hastaların %77.2'sinde infeksiyöz ve %22.8'sinde noninfeksiyöz nedenler, BSB hastaların ise %89.4'ünde infeksiyöz ve %10.6'sında noninfeksiyöz nedenler bulundu (Bkz. Tablo 4.3.). Her iki grup arasında etkenlerin genel dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, fakat SOT hastalarında noninfeksiyöz nedenlerin görece daha yüksek olduğu görüldü. Bu yüksekliği noninfeksiyöz nedenli ishallerin içinde immünsüpresiflere bağlı olarak gelişen ishaller belirlemiştir (Bk. Tablo 4.6.).

İnfeksiyöz ishaller:

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde saptanan ishallerde; yaşa ve ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte infeksiyöz etkenlerin %20-60 virus, %15-45 bakteri, %5-40 parazit olduğu bildirilmiştir (143).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ishali hastaların %41.6-47.5'inde etiyolojik etken saptanmış; %54.3-61'inin paraziter, %39-47.7'sinin bakteriyel olduğu bildirilmiştir (144, 145, 146).

İmmünsüpresif hastalarda ishal etkenlerine yönelik çalışmalar incelendiğinde ise; ishali olan 20 AIDS hastasında Smith ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; tanımlanan infeksiyöz ishal etkenlerinin dağılımında %11.4-36 oranında parazitler, %29.4-34 oranında viruslar %30-57 oranında bakteriler ve %2.2 oranında funguslar sorumlu bulunmuştur (23, 115, 116, 121, 142). Altıparmak ve arkadaşlarının çalışmasında infeksiyöz nedenli ishallerin dağılımı %40 paraziter, %30 bakteriyel, %17 fungal ve %13 viral etkenler olarak gösterilmiştir (26).

Bizim çalışmamızda infeksiyöz ishallerin dağılımı incelendiğinde paraziter etkenler %52.9'luk oran ile her iki hasta grubunda ilk sırayı almaktaydı. İkinci sırayı SOT hastalarında %23.5 ve BSB hastalarda ise %35.2 ile bakteriyel etkenlerin, üçüncü sırayı SOT hastalarında %

20.5 ve BSB hastalarda ise %8.8 ile viral etkenlerin, dörüncü sırayı ise her iki grupta %2.9 ile fungal etkenlerin almakta olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.4.). İki grup hasta için bu dağılımlar incelendiğinde; paraziter ve fungal etkenlerin oranı benzer iken, bakteriyel etkenler SOT hastalarında BSB hastalarına göre düşük, viral etkenler ise SOT hastalarında daha yüksek oranda tespit edildi.

Hastalardan elde edilen sonuçlar, dünyada immünsüpresif ve immünsağlam hastalarda yapılmış olan çalışmalardaki bulgular ile karşılaştırıldığında; paraziter etkenlerin görülme sıklığının bizim çalışmamızda daha yüksek oranda olduğu saptandı.

İntestinal parazitler toplumların sosyoekonomik, eğitim ve kültür düzeyleri ile yakından ilişkili, bölgelerin coğrafi, iklim özelliklerinden etkilenen, sanitasyon yokluğu ya da sağlıksız çevre koşulları ile görülme sıklığında ciddi artış kaydedilen infeksiyon hastalıklarıdır. Türkiye, belirtilen bu nedenlerin olumsuz etkileri sonucu intestinal parazitlerin en yaygın görüldüğü ülkeler arasında yer almaktadır (147). Türkiye’den yapılmış çalışmalar irdelendiğinde, tanımlanabilen ishallerin etiolojisinde paraziter etkenlerin ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Örneğin; Eren ve arkadaşlarının gastroenterit olgularının değerlendirmesinde, etiyojisi aydınlatılan ajanlar içinde parazitler %53.2’lik oran ile ilk sıraya sahipti (82). Yine Bayat ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tanımlanan ishal etiyojistik ajanlarının içinde intestinal paraziter etkenler %54.3 oranında ilk sırada saptanmıştır (145). Altıparmak ve arkadaşlarının ishalleri SOT hastalarında yaptıkları çalışmada, ishal nedeni olarak paraziter etkenlerin %40 ile ilk sırada yer alması da çalışmamızla uyumlu bir bulgudur (26). Çalışmamızda SOT ve BSB hastalarda tanımlanan ishallerdeki paraziter etkenler için tespit edilen %52,9’luk oran, Türkiye’den bildirilen diğer çalışmalarda tanımlanabilen ishallerdeki paraziter etken oranlarına benzer düzeydeydi. Bu sonuçlar bize; çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyoekonomik koşulları, kişisel hijyen, coğrafi özellikler gibi farklılıkların ishal etiyojisini açıklamada mutlaka gözönünde bulundurulması gerektiği gerçeğini hatırlatmaktadır. Bunun için bölgede gelişen ishallerin etiyojistik verilerinin zaman zaman irdelenerek, olası etkenlerin epidemiyolojik verileri konusunda klinisyenler bilgilendirilmelidir.

Yine çalışmamızda paraziter etkenlerin varlığını gösterebilmek için; art arda alınan 3 ayrı örnekten dışkı incelemesi yapmış olmamız, dışkı çoklaştırma yöntemini ve modifiye asit-fast gibi genellikle rutin kullanılmayan dışkı mikroskopik incelemelerini uygulamış olmamız; paraziter etkenlerin yüksek oranda saptanmasında önemli rol oynamıştır (131, 132, 133, 134, 148).

Her iki grupta bakteriyel, viral ve fungal etkenlerin dağılım oranları literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu (Bkz. Tablo 4.5.).

Bakteriyel etkenlerin SOT hastalarında BSB hastalara göre daha düşük oranda bulunmasının nedenini açıklayacak bir bulgu saptanmadı.

Viral etkenlerin SOT hastalarında yüksek olmasının nedeni; bu hasta grubunda CMV infeksiyonlarının saptanmış olmasıdır (Bkz. Tablo 4.5.).

Çalışmamızda infeksiyöz nedenli ishallerin genel dağılımının yanında, infeksiyöz etiyolojik ajanların her biri için iki grup arasındaki dağılım da incelendi (Bkz. Tablo 4.5.); CMV ve *Cryptosporidium spp.* sıklığı, SOT hastalarında BSB hastalara göre daha yüksek oranda saptandı. İki grup arasında CMV için (p=0.02) ve *Cryptosporidium spp.* için (p=0.01) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. *E. histolytica* sıklığı ise BSB hastalarda SOT hastalarına göre daha yüksek oranda saptanıp, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (p=0.01). Diğer etiyolojik ajanların görülme sıklığı için incelendiğinde ise iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Bakteriyel ishaller:

Literatürde immünsüpresif hastalarda gelişen ishallerde; bakteriyel etkenlerin normal popülasyonda etken olan patojenler ile benzer olup, etken dağılımı açısından immünsüpresif hastalarda fark olmadığı belirtilmektedir. Fakat çoğu kez bakteriyel etkenler ile septisemi (özellikle *Salmonella spp.* ve *Campylobacter spp.* için), sekonder infeksiyonlar (*Salmonella spp.* ile kemik ve üriner sistem infeksiyonlar), kronik ve şiddetli seyredabilen klinik tablolar (*C. difficile* seyrinde toksik megakolon, ölüm, bağırsak perforasyonu gibi) gelişebileceği bildirilmiştir (17, 20, 24, 30). Bizim çalışmamızda, bakteriyel etkenler incelendiğinde iki grup arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bkz. Tablo 4.5.). Bu bulgular literatür bilgileri ile uyumlu olarak bulundu.

***C. difficile* ve Antibiyotik ilişkili ishaller:**

Günümüzde sıklıkla kullanılan antibiyotikler, sağladıkları faydalar yanında bir takım istenmeyen yan etkilere de sahiptirler. Yapılan araştırmalar sonucunda antibiyotik kullanımını takiben, hastaların %20-25'inde ishal geliştiği saptanmıştır (135, 149). Halen antibiyotik ilişkili ishal (Aİİ) ve kolitte en fazla suçlanan etken *C. difficile*'dir. *C. difficile*; Aİİ'lerin %15-25'inden, antibiyotik ilişkili kolitlerin %50-70'inden ve psödomembranöz kolitlerin de %90'undan sorumlu tutulmaktadır (135). *C. difficile*'ye bağlı olduğu gösterilemeyen Aİİ ve kolitlerde etiyoloji hala

tam olarak anlaşılması değildir; *S. aureus*, *Candida* türleri, *Clostridium perfringens* gibi mikroorganizmalar suçlanmaktadır (150). *C. difficile* ile semptomatik hastalık görülmesinde geniş spektrumlu antibiyotik, cerrahi veya purgatifler predispozan rol oynar. *C. difficile* infeksiyonu ayrıca sıklıkla antimikrobiyal özellikleri de olan antineoplastik kemoterapi ajanlarıyla da indüklenebilir. İmmünsüpresifler de bu konuda rol oynayarak ishale neden olabilir veya var olan ishali arttırabilir (12, 17, 20).

İmmünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalarda *C. difficile*'ye bağlı Aİİ veya kolite %0-3.3 oranında rastlandığı bildirilmektedir (23, 115, 121, 142, 153). Bu hastalarda klinik tablonun ağır ve mortal seyredebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (142, 153).

Solid organ transplantasyon hastalarında *C. difficile*'ye bağlı Aİİ veya kolit geçirme sıklığının topluma göre yüksek olup olmadığı literatürde tartışmalıdır (17, 20, 21). Bazı çalışmalarda transplantasyon sonrası gelişen kolitlerin yaklaşık %20-50 gibi yüksek bir oranından *C. difficile* sorumlu tutulmaktadır (17, 21, 25). Bazı araştırmacılar ise bu görüşlerin aksine *C. difficile*'nin böbrek transplantasyon hastalarında kolitin sık görülen bir nedeni olmadığını belirtmiş ve bu popülasyondaki ishali iskemik veya viral kolitle ilişkilendirmişlerdir (154).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda SOT hastalarında *C. difficile* rastlanma oranını %3.5-50 arasında değişik oranlarda bildiren çalışmalar vardır (17, 20, 21, 25, 123, 156). Ülkemizde SOT hastalarında yapılmış çalışmalarda ise %4.6-5.1 oranlarında bulunduğu bildirilmiştir (26, 155).

Araştırmacıların deneyiminin, infeksiyonun gidişatının bu hastalarda daha komplike olduğunu işaret etmesi, kliniğinin çok şiddetli seyredebileceğini, toksik megakolon, kolon perforasyon ve ölüme neden olabileceğini göstermesi nedeni ile ishale başvuran immünsüpresif hastalarda *C. difficile* infeksiyonlarının akılda tutulması, tanısal testlerin bu doğrultuda yapılması unutulmamalıdır (20, 26, 123).

Çalışmamızda her iki gruptaki hastalar *C. difficile* toksin A varlığı ve Aİİ açısından incelendi. Toksin A pozitifliği immünassay yöntemi ile SOT hastalarının 3'ünde ve BSB hastaların ise 2'sinde saptandı (Bkz. Tablo 4.9.), bu hastalarda son iki ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu.

Her iki grup ishelin etiyolojik nedenleri açısından incelendiğinde *C. difficile* infeksiyöz nedenlerin içinde SOT hastalarında %8.8, BSB hasta grubunda ise %5.8 olarak saptandı ve SOT hastalarında bakteriyel etkenler içinde ilk sırada yer aldığı görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bkz. Tablo 4.5.). *C. difficile*'ye bağlı ishal sıklığının bazı

araştırmacıların belirttiği gibi immünsüpresif olmayan hastalardan farklı olmadığı görüldü. Transplantasyon hastalarında *C. difficile*'ye bağlı gelişen ishallerin klinik seyrinde tedavi sonrası iyileşme görülmesi, literatürde bildirilen ciddi klinik tabloların görülmemiş olması sevindirici bir sonuçtur. Fakat bu hastalarda tablonun mortaliteye kadar ulaşan ciddi seyirler izleyebileceğinden hastaların mutlaka bu açıdan irdelenmesi ve takip edilmesi gereklidir.

Shigella spp. infeksiyonları, dünyanın her yerinde görülmesine karşı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha az oranda saptanmaktadır. Dünyada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda; ishal etkenleri arasında %0.1-12.5 gibi farklı oranlarda saptanmıştır (157, 158, 159, 160). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %4-11.6 arasında değişmektedir (82, 85, 145, 146).

Transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi kullanan ya da HIV ile infekte hastalarda, *Shigella spp.* infeksiyonlarına toplumda karşılaşılan sıklıkta rastlanılmaktadır, fakat bu hastalarda klinik daha şiddetli seyredebilmekte ve kronikleşebilmektedir (17, 20, 24, 31, 32, 33). *Shigella spp.* infeksiyonlarının, immünsüpresif hasta popülasyonunda ekstraintestinal yayılımının yüksek olduğu bildirilmiştir (20). Böbrek transplantasyon olgularında *S. flexneri* nedeni ile gelişen sepsisemi vakaları da bildirilmiştir (161).

Yurt dışında ve ülkemizde immünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalarda *Shigella* dizanterisine %0.3-10 arasında rastlandığı bildirilmiştir. Bu görülme sıklığı toplumdaki immünsüpresif olmayan hastalardaki oranlara benzer düzeydedir (23, 26, 116, 142, 162).

Bizim çalışmamızda bakteriyel ishal etkenlerinden *Shigella spp.*'nin dağılımı değerlendirildiğinde; SOT hastalarında %5.8, BSB hastalarda ise %8.8 oranında olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Görülme sıklığı literatürde bildirilen oranlara benzer oranlarda bulundu.

İshal nedeni olarak karşılaşılan bir diğer bakteriyel etken *Campylobacter spp.*'dir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere *Salmonella spp.* ve *Shigella spp.* gibi enterik patojenlerden sık bildirilmesine karşı, çoğu mikrobiyoloji laboratuvarında dışkı kültürlerinde aranan etkenler arasında yer almamaktadır. Bakterinin üremek için özel şartlara ihtiyaç duyması, bu durumun başlıca nedeni olarak gösterilmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte selektif besiyerlerinin geliştirilmesi ve kullanımıyla birlikte *Campylobacter spp.*'nin bir çok ülkedeki görülme sıklığı belirlenmiştir (163). *Campylobacter spp.* dünya genelinde en sık febril gastroenterit nedenidir. İmmünyetmezlikli hastalarda uzun süreli, ciddi, bakteriyemi ile seyreden klinik tablolara neden

olmakta, infeksiyon fatal olabilmekte ve relapslar görülebilmektedir. *Campylobacter spp.* infeksiyonu tedavisinde kullanılacak antibiyotik diğer enterik patojenlerin tedavisinden farklılık göstermektedir. Bu yüzden önce tanınıp sonra tedavi verilmelidir (17, 20, 39, 123).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda *Campylobacter spp.*'ye bağlı ishal %0.001-25 oranında değişen sıklıkta saptanmıştır (3, 157, 158, 164, 165). Ülkemizde yapılan çalışmalar arasında da farklılıklar izlenmektedir. Bazı çalışmalarda %2.7-6.6 arasında saptanırken (146, 166, 167), diğer çalışmacılar bu etkeni izole edememiştir (82, 145).

Yurt içi ve yurt dışında immünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalar incelendiğinde bu bakterinin %0-10 arasında değişen oranda saptandığı bildirilmiştir (23, 26, 142),

Bizim çalışmamızda *Campylobacter spp.* her iki grupta %5.8 sıklıkta eşit oranlarda saptanmıştır (Bkz Tablo 4.5.). Bu oranlar ülkemizde bildirilen görülme sıklığı ile uyumlu olarak bulunmuştur. Tedavisinin farklı olması, immüsüprese kişilerde bakteriyemi ve metastatik infeksiyonlar ile seyredebileceğinin bilinmesi sebebi ile tanısının konulması gerekmektedir. Bu yüzden özellikle immünsüpresif grupta gelişen ishallerde bu etkenin araştırılması tanı ve tedavi açısından önemlidir.

İmmünsüpresif hastalarda toplumda karşılaşılan sıklıkta rastlanıldığı bildirilen *Salmonella spp.*'nin neden olduğu infeksiyonların kliniği, hücresele immün yetmezlikli hastalarda kronik ve şiddetli seyretmektedir (17, 20, 21, 23, 24). Ülkemizde immünsağlam ishallerde yapılan çalışmalarda *Salmonella spp.* %2.4-11.2 oranında bulunmuştur (82, 145, 146). Yurt dışında ve ülkemizde immünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalarda bu bakterinin %0-15 arasında saptandığı bildirilmiştir (23, 26, 142).

Çalışmamızda *Salmonella spp.*'ye bağlı ishal SOT hastalarında %2.9, BSB hastalarda %11.7 (Bkz. Tablo 4.5.) idi. SOT hasta grubunda, BSB hasta grubuna göre biraz daha düşük oranda saptandı, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu veriler ülkemizde immünsüpresif hastalarda yapılan çalışma sonuçlarıyla benzer olarak bulundu. Bir açıklama yazısında transplantasyon sonrası kullanılan trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisinin *Salmonella spp.* infeksiyonlarının oluşumunu azalttığı, ama bazı *Salmonella* türlerinde antibiyotik direncinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (21).

Transplantasyon hastalarında *Salmonella spp.* gastroenteritinde %20-30 oranında bakteriyemi geliştiği bildirilirken, immünsüpresif olmayan hastalarda bu oran %1-4'dür (12, 17, 20, 24). Bir başka çalışmada ise bakteriyemik hastalarda %23 mortalite oranı rapor edilmiştir

(162). Bu nedenle birçok araştırmacı *Salmonella spp.* infeksiyonunun transplantasyon hastalarında ağır seyredebileceğini düşünmektedir (4, 12, 17, 22).

Çalışmamızda SOT hastalarında *Salmonella spp.* nedeni ile ishal gelişen tek olgumuzda bakteriyemi geliştiği görüldü. Hasta sayımızın az olması nedeni ile bakteriyemi gelişimi açısından literatür bulguları ile karşılaştırma yapılamadı.

Yersinia spp. türlerine ait ishaller, diğer bakteriyel ishallerle oranla daha az görülür, fakat son on yılda artan oranlarda rapor edilmektedir. İmmünsüpresif kişilerde toplumda görülen sıklıkta rastlanılmakta, fakat septisemiye neden olarak hayatı tehdit edebilmektedir (37, 38). Yurt dışında yapılan çalışmalarda %0-13 arasında değişen sıklıkta saptanmıştır. İnfeksiyonun coğrafik olarak Kuzey Avrupa'da en yüksek oranlarda görüldüğü saptanmıştır (158, 159, 160, 168, 169). Ülkemizde de diğer sıcak ülkelere benzer şekilde düşük oranlarda (%0-2.91) saptanmıştır (145, 146, 166, 170, 171).

Bizim çalışmamızda SOT hastalarında rastlanmayıp, BSB hasta grubunda ise 1 hastada (%2.9) izole edildi (Bkz. Tablo 4.5.). Bu sonuçlar, literatür bilgileri ile uyumlu olarak bulundu. Bu bakteri ile gelişen infeksiyonların klinik olarak daha gürültülü seyrettiği gözönüne alındığında yalnızca ayırıcı tanıda düşünüldüğü durumlarda bu bakterinin aranmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.

Paraziter ishaller:

Her iki hasta grubunda etiyojisi aydınlatılan infeksiyöz ishallerin %52.9'unda saptanan parazitler dağılımları açısından irdelendi (Bkz. Tablo 4.4.). Bu mikroorganizmalar iki grup açısından irdelendi.

G. lamblia, mortalitesi düşük, fakat tüm dünyada hastalık etkeni olması nedeni ile önem kazanmış bir parazittir. Yeryüzünde 200 milyon kişilik bir popülasyonun *G. lamblia* ile infekte olduğu bildirilmiştir (77, 78, 79). Farklı epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde; bölgenin hijyenik şartları, iklim değişiklikleri, kişilerin yaş grupları, immün durumu gibi etkenlere bağlı olarak giardioz prevalansı %2-40 arasında bulunmuştur (76, 79, 80, 82). Ülkemizde yakın tarihlerde değişik yaş gruplarında yapılan çalışmalarda bulunan oranlar %1.7 ile %39 arasında değişmektedir (76, 82, 145, 146, 147).

İmmünsüpresif ilaçlar *G. lamblia*'nın barsak mukozasına yerleşmesine yardımcı olduğundan immünsüpresif tedavi almak zorunda olan transplantasyon hastaları için sık rastlanılan bir parazittir. Bu hastalarda akut-şiddetli diyareler ya da kronik seyir ve relapslar ile seyreden

linik tabloların izlendiği gözlenmiştir (17, 20, 21, 22, 24, 26, 77, 78, 80, 162). Altıparmak ve arkadaşları ishali böbrek transplantasyon hastalarında yapmış oldukları çalışmada, tanımlanan infeksiyöz ajanların içinde *G. lamblia* sıklığını %17.6 olarak (3 vaka) saptamışlar ve bu vakaların birinde relaps gördüklerini bildirmişlerdir (26). *G. lamblia*; çalışmamızda tanımlanan infeksiyöz ishallerin içinde SOT hastalarında %26.4 (9 hastada), BSB hastalarda %20.5 (7 hastada) ile en yüksek oranda saptandı. Her iki grup hastada da en sık karşılaşılan infeksiyöz etiyolojik ajan olarak belirlendi (Bkz.Tablo 4.5.).

Literatürde transplantasyon hastalarında relapslar görülebildiği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da *G. lamblia* infeksiyonu olan 2 hasta, tekrarlayan infeksiyon nedeni ile 1 ay ve 4.5 ay sonra tekrar başvurdu (Bkz. Tablo 4.17) ve hastalarda bu durum relaps olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hem yüksek oranda saptanmış olması, hem de kliniğinde relapsların görülmesi açısından literatür bulguları ile uyumlu olarak bulundu.

SOT hastalarının, transplantasyon öncesi gaitada parazit incelemesinin yapılmasına, tespit edildiği takdirde tedavilerinin verilmesine ve taburculukta yiyecek ve içeceklerin hijyeni konusunda eğitimlerin veriliyor olmasına karşın hala en sık etken olarak *G. lamblia*'nın saptanmış olması immünsüpresyon durumunda *G. lamblia*'nın bağırsaklara yerleşiminin kolay olması ile ilişkilendirildi.

Transplantasyon hastalarının sık rastlanılan bir paraziti olarak bilinen *G. lamblia* açısından hastaların ishal yakınmasında gaita mikroskopik incelenmesinin dikkatli bir şekilde yapılması önemlidir. Dışkıya aralıklı atıldığıının bilinmesi nedeni ile bu paraziti yakalama şansını arttırmak için 3 farklı dışkı örnek incelemesinin mutlaka yapılmasına özen gösterilmesi gereklidir. Transplantasyon sonrası gelişen giardioz'da relapsların olabileceği düşünülerek tedavi sonrası, gaita kontrollerinin yapılması uygun olacaktır.

Amebioz tüm Dünya'da yaygın olup, Dünya nüfusunun %10'unun *E. histolytica* ve *E. dispar* ile infekte olduğu bilinmektedir (83, 84, 85, 86, 87). Gelişmiş ülkelerde bu oran %5'in altındayken tropikal bölgelerde %50-80'lere ulaşmaktadır (84, 85, 86, 87, 137). Ülkemizde ishali hastalarda *E. histolytica* pozitifliği %0.6-86.1 olarak saptanmıştır (90, 91, 92, 93, 94).

Transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavi alan hastalarda *E. histolytica* infeksiyonlarına, toplumdaki diğer kişilerden farklı bir oranda rastlanılmamaktadır. Fakat bu kişilerde klinik tablo daha agresif bir seyir izleyebilmektedir (17, 20, 24, 26, 98). Altıparmak ve arkadaşlarının ishali böbrek transplantasyon hastalarında yapmış olduğu çalışmada *E. histolytica*

infeksiyöz ishal etkenleri içinde %5.8 oranında saptanmıştır (26). Bizim çalışmamızda SOT hastalarında %2.9 oranında ve BSB hastalarda ise %20.5 oranında saptandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p= 0.01$) belirlendi (Bkz. Tablo 4.5.). Bu farkın nedeni olarak transplantasyon alıcısı hastalarının immünsüpresyon öncesi gaita paraziti açısından incelenip, gerekirse tedavi veriliyor olması; ayrıca hastalara taburculuk sırasında yiyecek ve içecekler ile bulaşabilecek mikroorganizmalar ve korunma önlemleri konusunda eğitim veriliyor olması düşünüldü.

İnsan bağırsak lümeninde Entamoeba cinsine ait beş türün (kommensal olan *E. gingivalis*, *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. dispar* ve patojen olan *E. histolytica*) yaşayabildiği bilinmektedir. Bu amiplerin morfolojik ayrımları, *E. histolytica* ve *E. dispar* dışında mikroskopik incelemeler ile mümkündür. *E. histolytica* ve *E. dispar* morfolojik olarak aynı olmalarına ve mikroskopik olarak ayrılmamalarına karşın ELISA, kültür, izoenzim analizi ve PCR; ayrımlarının yapılmasına yardımcı olmaktadır (100).

Dünya Sağlık Örgütü, 1997’de *E. histolytica*’nın, *E. dispar*’dan kesinlikle ayrımı gerektiğini ve amebiozun tek patojen etkeni olarak *E. histolytica*’nın değerlendirilmesini önermektedir (89). Bu sonuçların geçmişteki epidemiyolojik değerlendirmelere oldukça etki edeceği de şüphesizdir.

Göral ve arkadaşlarının ülkemizdeki *E. histolytica* ve *E. dispar* sıklığını belirlemek için PCR kullanarak yaptıkları epidemiyolojik bir araştırmada, *E. dispar* infeksiyonlarının *E. histolytica* infeksiyonlarından daha yaygın olduğu belirtilmektedir (96). Yine Doğancı ve arkadaşları Türkiye’nin farklı coğrafik bölgelerinde amebioz tanısı konulup, Ankara’ya gönderilen 6375 semptomatik olguya ait dışkı örneklerinde yaptıkları çalışmada, sadece %1.3’ünde *E. histolytica* olduğunu saptamışlardır. Bu son değerlendirmelere göre, ülkemizdeki *E. histolytica* infeksiyonları sıklığının bu güne kadar belirlenenden daha düşük olduğu düşünülmektedir (97).

Günümüzde intestinal amebioz tanısı genellikle dışkının mikroskopik incelemesinde *E. histolytica* kist ve/veya trofozoitlerinin saptanması ile yapılmaktadır. Ancak bu yöntemle morfolojik olarak identik olan *E. dispar* ile ayırdedilememesi, dış ortam koşullarına oldukça duyarlı olan trofozoitlerin çabuk bozulabilmesi, kist ve trofozoitlerin aralıklı atılması, dışkıya az sayıda kist veya trofozoit atılması, parazitin epitel, makrofaj ve lökosit gibi benzer hücreler ile karıştırılabilmesi tanıda yanılgılara yol açarak; ya duyarlılıkta azalmaya ya da yanlış pozitif

taniya yol açabilmektedir. Bu nedenle intestinal amebioz tanısında dışkının mikroskopik incelemesinin (boyalı ve boyasız) yanında, dışkıda parazitin antijenlerini belirlemeye yönelik ELISA yöntemlerinin kullanılması, tanıda önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir. Farklı antijenik determinantlara karşı kullanılan monoklonal antikorlar ile duyarlılığının ve özgüllüğünün %100'e kadar çıkabildiğinin anlaşılması ELISA'nın mikroskobiye alternatif olarak daha güçlü bir şekilde önerilmesine yol açmaktadır (86, 87, 88, 96).

Çalışmamızda amebioz tanısını koymak için, mikroskopik inceleme (boyalı ve doğrudan) sonrası *E. histolytica*'ya spesifik antijenin varlığını gösteren ELISA Path kitini kullandık (Bkz. Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.). Mikroskopik inceleme ile *E. histolytica* saptanmayan 1 SOT hastasında ELISA ile amip antijeni pozitif olarak saptandı. Bu sonuç bize mikroskobide az sayıdaki kistin gözümüzden kaçmış olabileceğini düşündürdü. Sonuç olarak; negatif olarak vereceğimiz sonuç önlenmiş ve transplantasyon hastalarında agresif seyir izleyebilecek olan amebiozun tanısının konularak spesifik tedavi verme imkanı bulunmuş oldu. Bu açıdan transplantasyon hastalarında ishal yakınması geliştiğinde hızlı ve güvenilir sonuç veren, amip ELISA testinin uygulanmasını gerekli olarak düşündük.

BSB hasta grubunda amip ELISA sonuçları incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.8.), direkt mikroskobide *E. histolytica* kist ve/veya trofozoidi saptanan 9 hastanın sadece 5'inde (%55.6) seroloji pozitif. Bu 4 hastadaki (%44.4) negatif sonuca nonpatojen türe veya lökosit, makrofajlar ve epitel hücrelerine ait yanıtıcı görüntülerin neden olabileceği düşünüldü. Aynı zamanda mikroskopik incelemede saptanmamış olmasına karşın 2 hastada (%4.7) amip antijeni pozitif olarak saptandı.

Bu şekilde mikroskopik yöntemler ile *E. dispar*'ın ayırt edilememesi, rutin laboratuvarlarda pekçok olgunun invazif amebioz gibi değerlendirilmesine yol açmakta ve çoğu kez gereksiz yere antiparaziter tedavi uygulanmasına neden olmaktadır. Bu durum yan etkilerin artması, gereksiz tedavi maliyeti, ilaç direnci veya altta yatan başka hastalığın atlanması gibi istenmeyen sonuçlar doğurabilmektedir.

Çeşitli araştırmalarda *Cryptosporidium spp.* prevalansının immünsistemi baskılanmış hastalarda, az gelişmiş ülkelerde, ishalleri çocuklarda, evcil hayvan besleyenlerde, malnütrisyonlu kişilerde yüksek olduğu bildirilmiştir (56, 57, 99, 100, 105, 106). Çalışmalarda bu parazit immünsüpresif hastalarda, ishalin önemli bir bölümünden sorumlu tutulmuş ve hastalarda tekrarlayan, uzamış ishaller ve artmış mortaliteye neden olabileceği bildirilmiştir (17, 20).

İmmün yetmezlikli hastalarda daha yüksek oranda saptanan *Cryptosporidium*'un aynı zamanda coğrafi bölgedeki dağılım özelliği de önem arz etmektedir, örneğin ABD'de AIDS olgularında %20 oranında iken, Afrika ve Haiti'de %50'nin üzerinde bulunmuştur (31).

Cryptosporidium spp. insana hayvan (sığırlar, hindiler gb) teması ile bulaşabilmektedir. Aynı zamanda insandan insana ve su kaynaklı bulaşların da olduğu bildirilmektedir (56, 104).

Yurdumuzda kronik ishali olan hastalarda yapılan çalışmalarda %4.1-20 arasında saptanırken (107, 108), ishal yakınması olan immünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalarda %16.9-18.8 arasında saptandığı görülmüştür (45, 172).

Çalışmamızda *Cryptosporidium spp.* 7 SOT hastasında (%20.5) saptanırken, 1 BSB hastasında (%2.9) görülmüştür (Bkz. Tablo 4.5.) ve iki grup arasında görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0.01). SOT hastalarında ikinci en sık rastlanılan etken olarak belirlenmiştir. İmmünsüpresif hasta grubunda yüksek oranda (%20.5) saptanmış olması beklenen bir bulgudur ve literatürle uyumlu bulunmuştur. Sonuç olarak transplantasyon hastaları ishal ile başvurduklarında, immünsüpresif hastalarda kronik seyir izlediği bilinen ve immünsüpresif olmayan hastalara göre yüksek oranlarda saptandığı bilinen *Cryptosporidium spp.* enfeksiyonu için mutlaka araştırmalar yapılmalıdır.

Cryptosporidium spp. BSB hastalardan ise 1 hastada (%2.9) saptanmış olup, bu hastanın sorgulamasında buzağısının olduğu öğrenildi. Bu hayvan ile temas öyküsünün olması hayvan bulaşını destekler nitelikte olup, dikkat çekici bulunmuştur. İmmünsağlam hastalarda kendini sınırlayan enfeksiyonlara neden olmasından ve immünsüpresif hastalara göre düşük oranlarda rastlanılmasından dolayı BSB kişilerde rutin olarak incelenmesi önerilmeyebilir. Fakat uzamış ishal varlığında, şüpheli temas öyküsü durumunda incelemeler yapılmalıdır.

B. hominis, kommensal bir mikroorganizma olarak bağırsaklarda bulunan; immünsüpresyon, malnütrisyon, eşlik eden hastalıklar varlığında patojen olabileceği, uzun süren ve tekrarlayan diyarelere yol açabileceği belirlenen bir parazittir (40, 42, 45, 46, 47, 173).

Genelde gelişmekte olan ülkelerde toplumda gelişen ishallerde görülme sıklığı %30-50, gelişmiş ülkelerde %1.5-10 oranında bildirilmektedir (40, 41, 49). İmmünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Lindo ve arkadaşları HIV ile enfekte hastalarda yapmış oldukları çalışmada %1.9 oranında *B. hominis* saptadıklarını bildirmişlerdir (99). Ülkemizde immünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalarda %11-39.1 oranında ishal etkeni olarak saptanmıştır (26, 45, 52, 53).

Çalışmamızda *B. hominis* SOT hastalarında %2.9 ve BSB hastalarda %8.8 oranında saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.5.). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular literatürde bildirilen bulgulara göre daha düşük oranda idi. Bunun nedeni tanı standardizasyonunun tüm çalışmalarda farklı uygulanması olabilir. Sonuç olarak immünsistemi baskılanmış transplantasyon hastalarındaki ishal olgularında uzamış ve tekrarlayan ishalleri neden olan, tedavisi mümkün olabilen *B.hominis*'in etkenler arasında değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

I. belli, daha çok tropikal ve subtropikal iklimlerde endemiktir. Yapılan çalışmalarda ishal etkeni olarak %0-19 gibi farklı oranlarda bulunmuştur (54, 55, 57, 58, 59). İmmün sistemi sağlam olan kişilerde akut, sınırlı ishale neden olurken, immün sistemi baskılanmış kişilerde şiddetli, uzayan ishale neden olan fırsatçı bir mikroorganizmadır (17, 20, 54, 55, 56, 57, 58).

Çalışmamızda her iki grup hastada da saptanmamıştır. Fakat immünsüpresif hastalarda kronik ve şiddetli klinik seyir izleyen tablolara neden olduğunun bilinmesi nedeni ile ishal kliniği ile başvuran transplantasyon hastalarında *I. belli*'nin incelenmesi gerekli ve yerinde olacaktır.

C. cayetanensis'e, immünsüpresif ve immünsistemi sağlam ishalleri olan kişilerin dışkı incelemelerinde rastlanabilmektedir. İmmünsistemi sağlıklı kişilerde, 3-4 günde kendi kendine iyileşebilen akut ishal kliniği ile izlenirken; immünsüpresif durumu olan kişilerde ise kronik ishal kliniği ile karşımıza çıkmaktadır (20, 56, 57, 62, 63, 64, 65). Bizim çalışmamızda her iki grupta saptanmamış olmasına karşın, transplantasyon hastalarının kronik ishal yakınmasında *C. cayetanensis*'in de etkenler arasında olabileceği düşünülmelidir.

Günümüze kadar insanlarda bildirilen *Microsporidium spp.* etkenli olgu sayısının 400'ün üzerinde olması ve bu olguların tümünün HIV ile infekte olgular veya immünsistemi baskılanmış diğer kişilerde olması, fırsatçı patojen olarak *Mirosporidium*'ların önemini kanıtlamıştır (174). HIV ile infekte kronik ishalleri olan kişilerde %20-45 oranlarında rastlanmıştır ve yine solid organ transplantasyonu uygulanmış immünsüpresyon tedavisi almakta olan kronik ishalleri olan kişilerde de saptanabilen birkaç vaka şeklinde bildirilmiştir (21, 28, 67, 68, 69, 70, 71, 175, 176).

Bizim çalışmamızda *Microsporidia spp.* türlerine rastlanmamıştır. Ancak transplantasyon hastalarında etiyojisi aydınlatılmamış, uzamış ishal durumunda akla gelmeli ve tanısı için özel boyamalar uygulanmalıdır.

Viral ishaller:

Çalışmamızda viral nedenlerle gelişen ishaller incelendiğinde SOT hastalarında %20.5 oranında, BSB hastalarda ise %8.8 oranında olduğu saptandı (Bkz.Tablo 4.4.). Literatürde immünsüpresif hastalarda viral nedenli ishaller %10-60 oranında olup bizim sonucumuz bu oranlar içinde yer almaktaydı (23, 26, 115, 116, 121, 142).

İnfeksiyöz nedenli ishallerin herbirinin dağılımı incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.5.) SOT hastalarında ishallerin %17.6'sından CMV sorumlu bulundu. BSB hastalarda ise CMV koliti saptanmadı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.02). CMV SOT hastalarında ishal etkenleri içinde en sık rastlanılan üçüncü etkendi.

Klinik ve laboratuvar olarak ishalin tanısına yönelik tüm testlerin uygulanmasına karşın etiyojisi açıklanamayan, kliniğinde ve laboratuvar tetkiklerinde viral infeksiyonu düşündürecek bulguları olan (kan beyaz küre düşüklüğü, organ fonksiyon testlerinde bozulma izlenmesi gb), uzamış ishali olan hastalara (≥ 3 gün) CMV tanı testleri uygulandı. Bu bulgulara sahip SOT hastalarındaki 28 ishal atağında CMV açısından incelemeler yapıldı. Bu hastalar CMV antijenemi testi ve kolonoskopi ile alınan biyopsilerin histopatolojik incelemeleri ile CMV koliti açısından değerlendirildi (12, 17, 20, 122, 126, 130). Bağışıklık sistemi baskılanmamış (BSB) hastalarda ise CMV düşündürecek bulgulara rastlanmadı.

Organ transplantasyonunda kullanılan immünsüpresif tedaviler, latent CMV infeksiyonunun aktivasyonuna neden olabilir (12, 13, 14, 17, 177). CMV hastalığı immünsüpresif hastalarda önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (12, 13, 17, 20, 123, 130). SOT hastalarında GİS, CMV hastalığının klinik olarak ikinci sıklıkla gözleendiği bölgedir. CMV enterolitikinde ateşli veya ateşsiz ishal, GİS kanaması, perforasyon, toksik megakolon gibi tablolar ve ölüm görülebilir(12, 13, 17, 20, 123, 126).

İshal yakınması olan immünsüpresif hastalarda yapılan çalışmalarda CMV kolit tanısı %2.9-45 arasında değişik oranlarda bildirilmiştir (23, 26, 142). Çalışmamızda elde edilen %17.6'lık oran, literatür bulguları ile uyumlu olarak bulundu.

Çalışmamızda CMV koliti olarak tanı alan 6 hasta tanısal testler açısından incelendiğinde; 3 hastaya (%50) kolonoskopi ve biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile, 2 hastaya (%33.3) kolonoskopi ve biyopsinin histopatolojik incelenmesi + CMV pp65 Antijenemi testi ile ve 1 hastaya sadece (%16.6) CMV pp 65 Antijenemi testi ile CMV koliti tanısı konduğu saptandı (Bkz. Tablo 4.12.).

Hastaların %50'sinin (3 hasta) CMV tanısı, sadece kolonoskopi ile alınan biyopsi örneklerinin patolojik incelemesi ile konulmuştu. Bu hastalarda antijenemi testi negatifti. Bu bulgu literatürde bildirilen; GİS'de lokal infeksiyonu göstermede antijenemi ve PCR yöntemlerinin yetersiz kalabileceğini destekler nitelikteydi (12, 13, 17, 20, 28, 181). Hastaların %33.3'ünde (2 hasta) hem patoloji hem de antijenemi testi CMV kolitini destekler nitelikte bulundu. Kalan 1 hastada (%16.6) ise alınan biyopsi örneğinin patolojik incelemesinde hastanın primer hastalığı Ailevi Akdeniz ateşine bağlı bulgular olarak nitelendirilmiş ve CMV koliti düşünülmemiştir. Ancak hastanın bakılan antijenemi testinin pozitif olması nedeni ile hasta CMV koliti tanısı olarak, spesifik tedavi verildi, olumlu yanıt alındı ve antijenemisi negatifleşti. Son yıllarda yapılan invazif hastalık tanımlarında CMV tanısının doku kültür ya da patolojik kanıt olmadan konamayacağı vurgulanmakla birlikte bu hastada tedaviye alınan yanıt dikkat çekicidir.

Sonuç olarak transplantasyon hastalarının uzamış ishal, ateş, GİS yakınması, kanama ile başvurmaları halinde ve yoğun immünsüpresif ya da antilenfosit antikor tedavisi alım hikayesi olması durumunda, transplantasyonu takiben ilk 1. ve 6. ay içindeki dönemde CMV açısından araştırılması ve mutlaka endoskopik girişim uygulanıp patolojik incelemelerin yapılması sağlanmalıdır.

Viral ishal etkenlerinden bir diğeri olan Rotaviruslar, tipik olarak çocuk hastalarda infeksiyon yaparlar. Erişkinler genellikle çocuklardan çok daha hafif semptomlar gösterirler ve asemptomatik taşıyıcılık sıktır (110, 118). İsrail'de yapılan bir çalışmada ishal ile başvuran erişkin hastaların %3.5'inde Rotavirus etken olarak saptanmıştır (182).

İmmünsüpresif kişilerde Rotavirus infeksiyonu yakın zamanda karşılaşma ile olmaktadır. Rotavirus infeksiyonunun klinik semptomları transplantasyon hastalarında daha ciddidir ve ateş, bulantı, kusma, bol sulu ishali içerir (20, 110). Yetişkin böbrek transplantasyon hastalarında yapılmış olan bir çalışmada çok sık karşılaşıldığı (%20) bildirilmiştir (183). Kang ve arkadaşları Hindistan'da ishali KİT alıcılarında bu virüsü %17.6 oranında saptadıklarını bildirmişlerdir (142). Ayrıca onkoloji ve SOT hastalarında bu virüsle nozokomiyal bulaş olduğu bildirilmiştir (20, 110, 118).

Çalışmamızda SOT hastalarının 1'inde (%2.9) ve BSB hastalarının ise 2'sinde (%5.8) Rotavirus saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Bkz. Tablo 4.5.). Karşılaşma sıklığı diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalardaki bulgular ile uyumluydu. Türkiye'de yetişkinlerdeki ishallerde Rotavirus insidansına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu nedenle erişkinlerdeki ishalde Rotavirus'un rolünü ortaya çıkaracak çalışmalara gereksinim vardır.

Adenovirüsler, asıl infant ve okul öncesi dönemde gastroenterit vakalarının %4- 15'inden sorumlu olmakla birlikte erişkin KİT alıcılarında yapılan çalışmalarda %4.9-20.9 oranında; karaciğer transplantasyon alıcılarında %6-10 oranında infeksiyon saptanmış ve hastaların immünsüpresyon düzeyine bağlı olarak %10-60 oranında mortal seyrettiği bildirilmiştir (110, 112, 113, 115, 116, 119, 120, 121). Bizim çalışmamızda SOT hastalarında rastlanmamış, fakat BSB hasta grubunda ise %2.9 oranında (1 hastada) saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.5.).

Fungal ishaller:

Her iki hasta grubunda da %2.9 oranında *Candida spp.* ishal nedeni olarak saptandı (Bkz. Tablo 4.5.). SOT hastalarının immünsüpresif tedavi kullanımı ve BSB hastaların antibiyotik kullanımı nedeni ile normal bağırsak florasının baskılanması sonucu mantarların ishal etkeni olarak karşımıza çıktığı düşünüldü.

Noninfeksiyöz nedenli ishaller:

Noninfeksiyöz nedenli ishalleri, her iki grupta da ilaç ilişkili ishaller oluşturmaktaydı, SOT hastalarının 10'unda, BSB hastalarının ise 4'ünde saptandı (Bkz. Tablo 4.6.).

Transplantasyon hastalarında ishalin infeksiyöz nedene mi, yoksa immünsüpresif ilaç rejimlerinin özel yan etkisine mi bağlı olduğunu belirlemek güçtür (17, 123, 162). Tanı yaklaşımları için transplantasyondan sonra geçen zamanın değerlendirilmesi bu açıdan da önemlidir. Eğer ishal transplantasyonu takibeden 1. ay içinde gelişirse antibiyotik ya da immünsüpresif ajana bağlı yan etki ayırıcı tanıda ilk olarak akla gelmelidir. Birinci aydan daha sonra gelişen ishallerde immünsüpresif tedavinin dozu yükseltilmemiş veya tedavi değişikliği yapılmamış ise infeksiyöz hastalıkları daha ağırlıklı olarak düşünülür (12, 13, 14, 17, 20, 21). Organ transplantasyonu yapılmış olanlarda ishal, immünsüpresif tedaviyi kesmenin sık bir nedenidir. Tüm immünsüpresif ilaçlar ishalle ilişkili bulunmuştur (22). İmmünsüpresyon tedavileri ile ilgili bir çalışmada bu ilaçların %72 hastada ishal, %46 hastada bulantı, %31 hastada ise kusma yan etkisi görüldüğünü bildirmektedir (27). Sirolimus ile azatiopirininin karşılaştırmalı çalışmasında sirolimusla iki kat fazla (%32'ye %14) oranda ishal geliştiği rapor edilmiştir (22). Diğer çalışmalarda ise MMF'nin en önemli yan etkisinin ishal olduğu ve vakaların %12-30'unda görüldüğü bildirilmektedir (24, 28, 29, 123, 162). Bizim çalışmamızda da SOT hastalarında MMF, ilaç ilişkili ishal nedeni olarak 5 hastada saptandı (tüm ishallerin

%9'u, noninfeksiyöz ishallerin %50'si). İshalin bu ilacın başlanmasından ortalama olarak 26 gün (9-40 gün) sonra geliştiği ve ilacın kesilmesinin ardından ortalama 4.6 gün (3-6 gün) sonra son bulunduğu görüldü.

SOT alıcılarında primer hastalığı olan Ailevi Akdeniz ateşi nedeni ile kolşisin kullanan 2 hastada kolşisin ilişkili ishal gelişti. İlacın dozunun yükseltilmesini takiben 8. ve 18. günde başlayan ishal kolşisin dozunun azaltılması ile ortalama olarak 3 gün (2-4 gün) içinde sona erdi (9, 17, 26).

Noninfeksiyöz nedenli ishallerden biri de antibiyotiklerdi. Öykü ve hariç bırakma ile noninfeksiyöz ishal nedenleri içinde, SOT hastalarının 2'sinde (%20) ve BSB hastaların ise 2'sinde (%50) saptandı. Bu hastalarda *C. difficile* toksini tespit edilmedi. Antibiyotik kullanım öyküsü olması halinde; hastalarda Aİİ akla gelmelidir.

Sonuç olarak transplantasyon hastalarında ishali enfeksiyöz nedenler yanında ilaçla ilgili olabileceği de akılda tutulmalıdır. İshali tedavi edebilmek için immünsüpresif ilaçların kesilmesi gerekebilir. Bu da nakledilen organın kaybına neden olabilir. Yine de doz bölünmesi ve doz azaltılması gibi tedavi manevraları, bu yakınmaların bazılarını minimize etmekte veya iyileştirebilmektedir. Kısa süreli ilaç kesilmesini takiben doz ayarlanması, dışkılama sayısını ve ishali ciddiyetini azaltır ve hastaların immünsüpresif tedavilerine devam etmelerine izin verebilir (17, 20, 21, 22).

SOT hastalarında ishali gelişme dönemleri:

SOT hastalarında ishallerin transplantasyondan ne kadar sonra geliştiği incelendi. Çalışmaya alınan SOT hastalarında organ naklini takiben ishali gelişme süresi ortalama 31.5±36.6 ay (5gün-13 yıl) idi.

İshal; hastaların 7'sinde (%13.5) transplantasyon sonrası erken dönemde, 12'sinde (%23.1) orta dönemde, 29'unda (%55.7) geç dönemde ve 4'ünde (%7.6) ise riskli geç dönemde gelişmişti (Bkz. Tablo 4.14.). Altıparmak ve arkadaşlarının 41 ishali böbrek transplantasyon hastasında yapmış oldukları çalışmada ishal, 5 hastada (%12.1) erken dönemde, 9 hastada (%21.9) orta dönemde ve 27 hastada (%65.8) ise geç dönemde geliştiği bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar Altıparmak ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular ile benzer özellikte bulundu.

Transplantasyon hastalarında gelişen ishallerin transplantasyon zamanına göre tahmin edilebilir olduğu literatürde bildirilmiştir. Transplantasyon sonrası ilk 30 gün içinde; ilaç ilişkili

ishaller, *Candida spp.* ve *C. difficile* ile gelişen ishaller; 30 gün sonrasında CMV enfeksiyonu sonucu gelişebilen ishaller görülebilir; 6 ay sonrasında ise hastaların %80'inde toplumda rastlanılan enterik patojenler ile gelişen ishaller görülebilmektedir (12, 13, 14, 17, 123, 162, 185, 186, 187).

Çalışmamızda SOT hastalarında gelişen ishal ataklarının (52 atak), etiyolojik ajanlara göre transplantasyonu takiben hangi dönemde geliştiği Tablo 4.15'de gösterildiği şekildeydi. Gelişim dönemi görülme sıklığı açısından irdelendiğinde sadece CMV enfeksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.004$). CMV'ye bağlı gelişen 6 ishal atağından 5'inin (%83.3) transplantasyonu takiben orta dönemde ve birinin ise geç dönemde geliştiği görüldü. Diğer etiyolojik ajanlar geliştiği dönemlerin dağılımı açısından bir özellik göstermiyordu.

Çalışmamızda gelişim dönemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan CMV enfeksiyonlarının %83.3'ü literatürde bildirildiği gibi ilk 1. ve 6. ay arasındaki dönemde saptanmıştı (Bkz. Tablo 4.15.). Bu aylar immünesüpresif tedavinin yoğun uygulandığı dönemi kapsamakta ve fırsatçı bir enfeksiyon olan CMV enfeksiyonunun gelişimi için en uygun zamanı oluşturmaktadır (15, 20, 22, 123). Sonuç olarak transplantasyonun 1. ayından, 6. ayına kadar olan zaman içinde ateş, ishal ve transplante edilen dokunun disfonksiyonu saptanan olgularda ayırıcı tanıda bu virus akla gelmeli ve invazif tanısal girişimlerin uygulanmasından kaçınılmamalıdır.

Bizim çalışmamızda *C. difficile*'ye bağlı ishallerin %66.7'sinin ilk 30 gün içinde geliştiği belirlendi ve %33.3'ünün ise riskli geç dönemde geliştiği saptandı (Bkz. Tablo 4.15.). Bu hastalar fırsatçı mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlara karşı profilaktik olarak antibiyotik kullandıkları dönemdeydi. Bu sonuçlar literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumlu olarak bulundu. Transplantasyonu takip eden ilk 30 gün içinde *C.difficile*'ye bağlı ishaller açısından dikkatli olup tanısal testlerin uygulanması sağlanmalıdır.

İmmünesüpresiflere bağlı olan (MMF ilişkili) ishallerin ise % 40'ı ilk 1 ay içinde gelişmiş ve % 20'si 3. ay içinde gelişirken, %40'ı ise riskli geç dönemde gelişmişti (Bkz. Tablo 4.15.). Riskli geç dönemdeki hastaların immünesüpresif rejimleri, rejeksiyon açısından yeniden düzenlenmiş ve tedavi değişiklikleri yapılmıştı. İmmünesüpresifin monitorizasyonu yapıldığında ilacın başlanmasını takiben ortalama olarak 26. gününde (20-90 gün) ortaya çıktığı belirlendi. İshal yakınması ile başvurulduğunda yardımcı olması açısından immünesüpresif ilaçların değişimi hakkındaki bilgiler kayıt edilmeli ve irdelenmelidir.

Hastalarda enterik patojenler ile meydana gelen 5 ishal atağının (2 *Shigella spp.*, 2 *Campylobacter spp.* ve 1 *Salmonella spp.*) 4'ü (%80) geç dönemde gelişmişti (Bkz. Tablo 4.15.). Bu bulgu literatürde belirtilen bulgu ile uyumlu olarak bulundu.

Hastaların prognoz durumunun incelenmesi:

Transplantasyon hastalarında gelişen ishallerin %73.1'inde, BSB hastalarının ise %98.1'inde uygun tedaviler ile ek bir problem gelişmeden iyileşme görüldü. Bu durum BSB grubunda yüksek olarak bulundu (Bkz. Tablo 4.16.).

SOT hastalarının %13.5'inde (6 hasta) iyileşmeyi takiben tekrar başvuru izlendi (Bkz. Tablo 4.16.). Bu hastalardaki etken dağılımı incelendiğinde; 2 hastada viral etkenler, 2 hastada bilinmeyen nedenler, 1 hastada paraziter etkenler ve 1 hastada ilaç ilişkili ishal saptandı (Bkz. Tablo 4.17.). Tekrar başvuran bu hastalarda kliniğinin iyileşme ile sonlandığı görüldü.

SOT hastalarının %5.7'sinde (3 hasta) ise ishalin ardından aynı etiyolojik etken ile tekrar başvuru izlendi ve bu ataklar relaps olarak değerlendirildi. Bunların biri *Cryptosporidium spp.* nedeni ile ilk atağı takiben 10 ay sonra, diğer ikisi ise *G. lamblia* nedeni ile ilk atağı takiben 1 ve 4.5 ay sonra başvurmuşlardı. Bu hastalardaki relaps sonrası kliniğin iyileşme ile sonlandığı görüldü (Bkz. Tablo 4.16. ve Tablo 4.17.). Literatürde bildirildiği gibi bu etkenlerle relapslar transplantasyon hastalarında sık görülmektedir (17, 20, 22, 24, 123, 162). Bizim bulgumuz da bu bilgileri destekler nitelikteydi. Bu açıdan tanı almış hastalarda tedavi sonrası, mutlaka dışkı incelemeleri yapılarak, tedavi başarısı değerlendirilmeli, asemptomatik taşıyıcılık var ise bu taşıyıcılığın tedavisi verilmeli ve hasta ishal yakınması ile tekrar geldiğinde önceki ishal atağındaki etiyolojik ajan açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

İshalin dehidratasyona neden olarak, ABY'ne neden olabileceği literatür bilgilerinde mevcuttur (2, 3, 4, 5). Bizim çalışmamızda SOT hastalarının %3.8'inde ve BSB hastaların ise %1.9'unda ABY geliştiği görüldü. (Bkz. Tablo 4.16.). Her iki gruptaki hastalar böbrek fonksiyonlarını tekrar kazandı. SOT hastalarında ABY gelişen tablodan paraziter etkenler sorumlu olarak bulundu (Bkz. Tablo 4.17.). SOT hastalarındaki ishalde, klinik daha şiddetli seyir izleyebilmekte ve hastaların dehidratasyona hassasiyetleri nedeniyle, böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilmektedir (17, 20, 22). Bu yüzden hastalarda ishal gelişmesi durumunda klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi çok çabuk bir şekilde yapılmalı, destek tedavileri ve etken izole edildiği durumda da spesifik tedavileri verilmelidir.

Yine SOT hastalarının %1.9'unda *Salmonella spp.* ile bakteriyemi gelişimi izlendi. Bu da literatürdeki immünsüpresif hastalarda ishalde sistemik infeksiyonların gelişebileceği bilgisini destekler nitelikteydi. Bu yüzden hastalarda klinik seyir yakın takip edilmelidir.

SOT hastalarında paraziter nedenli ishallerinden birinde ishalden bağımsız olarak septik şok nedeni ile gelişen ölüm görüldü. Hastaların hiçbirinde ishal ilişkili ölüm görülmemiş olması sevindirici bulundu. Bunun erken destek tedavi ve hızlı tanı yaklaşımlara bağlı olduğu düşünüldü.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamıza bir yıllık süre içinde 52 ishal atağı ile başvuran 43 SOT hastası ve eş zamanlı dönemde ishal yakınması ile başvuran 52 BSB hasta kabul edildi.

2. SOT hastalarında ishale eşlik eden semptomlar ve klinik özelliklerin hafif olarak izlendiği ve bu nedenle etkene yönelik net bilgi sağlamadığı görüldü. Bu açıdan SOT hastalarında ishal etkeni araştırılırken; semptomların ve klinik özelliklerin kesin yol gösterici olamayacağını düşünmekteyiz.

3. SOT hastalarında ishal etkenlerini araştırmaya yönelik tüm testlerin uygulanmasını takiben, ishallerin % 84.6'sının etiyojisi aydınlatıldı.

4. Etiyojisi aydınlatılan ishallerin dağılımı incelendiğinde; noninfeksiyöz ishaller SOT hastalarında %22.8, BSB hastalarda %10.6 oranında saptandı. SOT hastalarında noninfeksiyöz ishallerin daha yüksek oranda saptanmasının nedeni, bu hastalarda immünsüpresifler ve diğer ilaçlarla ilişkili ishallerin gelişmesiydi. Bu açıdan SOT hastalarında başlıca immünsüpresifler olmak üzere ilaçların kullanım dozu, süresi ve ilaçlarda yapılan değişikliklerin düzenli bir şekilde takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5. İnfeksiyöz nedenli ishallerin dağılımı irdelendiğinde; bakteriyel etkenlerin dağılımı açısından iki grup arasında fark yoktu.

6. Paraziter etkenlerden *G. lamblia*, her iki grupta en sık saptanan ishal etkeni idi. Bu nedenle dışkıının dikkatli bir şekilde incelenmesi ve olası aralıklı parazit atılımı nedeni ile üç farklı dışkı incelenmesinin yapılmasının önemi bir kez daha gösterilmiş oldu.

7. *Cryptosporidium spp.* SOT hastalarında %20.5, BSB hastalarda %2.9 oranında saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.01$). Bu bulgu literatür bilgileri ile uyumluydu. Bunun için transplantasyon hastalarının ishal yakınması

durumunda, rutin incelemelere ek olarak *Cryptosporidium spp.* için incelemelerin yapılması gereklidir.

8. Paraziter etkenlerden olan *E. histolytica* SOT hastalarından 1 hastada, BSB hastalarından ise 7 hastada saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Hastalara amebioz tanısı koymak için direkt bakının yanı sıra ELISA yönteminden faydalanıldı. Çalışmamızda mikroskopik incelemeler sonucunda amip incelemesi açısından negatif olarak değerlendirilmiş olan SOT hastalarından 1'i ve BSB hastalardan ise 2'si ELISA incelemesi sonucu amebioz tanısı aldı. Yine BSB hasta grubunda mikroskopik inceleme ile kist ve/veya trofozoid saptanmış olan 4 hastanın dışkı ELISA incelemesinde *E. histolytica* antijeni saptanmadı. Bu 4 hastanın mikroskopi sonuçları yanlış pozitiflik olarak değerlendirildi

Ülkemizin de içinde bulunduğu amebioz için riskli bölgelerde, tanı koymadaki yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflikleri ortadan kaldırmak için *E. histolytica*'ya ait amip antijenini saptayan ELISA yöntemi ile direkt mikroskopik inceleme yönteminin birlikte kullanılmasının daha yararlı olacağını düşünmekteyiz.

9. Viral nedenler ile gelişen ishaller SOT hastalarında %20.5, BSB hasta grubunda ise %8.8 oranında saptandı. SOT hastalarında yüksek oranda saptanmasının nedeni CMV koliti ile gelişen ishallerin bulunmuş olmasıydı.

10. CMV, SOT hastalarında %17.6 oranında, 3. sıklıkta rastlanan ishal etkeni olarak saptandı. BSB hasta grubunda CMV düşündürecek bulgulara rastlanmadı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.02$). Sonuçlar literatür bilgileri ile uyumluydu. Altı hastanın ishalinin nedeni CMV idi. Bu hastaların %50'sinin tanısı sadece kolonoskopi ve biyopsi incelemesi ile konuldu ve CMV pp65 antijenemi testi bu hastalarda negatifti. Hastaların %33.3'ünün tanısı hem kolonoskopik+biyopsi ile hem de CMV pp65 antijenemi testi ile, kalan %16.6'sının tanısı ise sadece CMV pp65 antijenemi testi ile konuldu. SOT hastalarında, CMV antijenemi negatifliğinde GİS hastalığının mümkün olması nedeni ile invazif girişimlerin geç kalınmadan, bir an önce uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

11. SOT hastalarında, CMV hastalığı gelişim dönemi incelendiğinde, %83.3'ünün transplantasyonu takip eden orta dönemde geliştiği izlendi. CMV hastalığının gelişme dönemi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$). Bu açıdan SOT hastalarında transplantasyonu takiben 1. ve 6. ay dönemi içinde ateş, ishal, GİS rahatsızlığı ya da nakledilen

organın fonksiyonunda bozulma olması durumlarında CMV hastalığı akla gelmeli ve uygun tanısal incelemeler yapılmalıdır.

12. Bir yıllık takip sonunda SOT hastalarının 9'u tekrarlayan ishal atağı ile başvurdu. Bu atakların %33.3'ü paraziter nedeni idi ve relaps olarak değerlendirildi. Bu açıdan paraziter nedeni ishallerin tedavisinin uygun doz ve sürede verilmesi ve tedavi sonrası kontrollerinin yapılmasına özen gösterilmesi gerekmektedir. Hastanın ishal ile tekrar başvurması durumunda, önceki ishal atağının etiyojisi gözden geçirilmelidir.

Sonuç olarak transplantasyon hastalarında ishal etiyojisinde saptanan etkenler immünsüpresif olmayan grupta saptanan etkenlere genel olarak benzemektedir. Ancak başta viral ajanlar (özellikle CMV) olmak üzere bazı paraziter ajanlar topluma oranla sık görülmektedir. Yine ilaçlar bu hasta grubunda akılda tutulması gereken bir ishal nedenidir. Başta paraziter infeksiyonlar olmak üzere infeksiyonların relaps ile seyredebileceği de hatırlanması gereken bir diğer noktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Friedman LS, Isselbacher KJ. Diarrhea and constipation. In Fauci AS, editor, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed., Vol I, 796-798, McGraHill Company, Philadelphia, 1998.
2. Guerrant RC, Bobak D. Nause, vomiting and noninflammatory diarrhea. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R (editors), *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious disease*, 4. ed., Vol 1, 965-986, Churchill Livingstone Inc, New York, 1995.
3. Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 350:38-47, 2004.
4. Dupont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *The American Journal of Gastroenterology* 92(11):1962-1975, 1997.
5. Ulutan F. Akut ishaller hastaya yaklaşım. Topçu AW. Söyletir G, Doğanay M. editörler, *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. baskı, Cilt I, 745-749, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
6. Guerrant RC. Inflammatory enteritis. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R editors, *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed., Vol I, 987, Churchill Livingstone Inc, New York, 1995.
7. Midilli K. İnfeksiyöz ishal ve besin zehirlenmelerinin etyolojisi ve epidemiyolojisi. Öztürk R, editör *İshal*. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No:13. s.19-35, Şahinkaya Matbaacılık, İstanbul, 1998.
8. Dupont HL. Diarrhea and gastroenteritis. Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE, editors, *Clinical Infectious Diseases A Practical Approach*, 581-589, Oxford University Press, New York, 1999.
9. Rohner P, Pittet D, Pejep B, Nije Kinge T. Etiological agents of infectious diarrhea: Implication for requests for microbial culture. *J Clin Microbiol* 35(6): 1427-1432, 1997.
10. Sellin JH. The pathophysiology of diarrhea. *Clin Transplantation* 15: (Suppl. 4): 2-10, 2001.
11. Berkow R, Fletcher AJ. Gastroenterit: İnfektif ve Toksik. *The Merck Manual Tanı/Tedavi El Kitabı* Cilt 1, 16. Ed., 812-821, 1992.
12. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *The New England Journal of Medicine* 338: (24); 1741-1751, 2003.
13. Tolkoof-Rubin NE, Rubin RH. Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient. *Seminars in Nephrology* 20;2: 148-163, 2000.
14. Dummer JS, Ho M. Infections in solid organ transplant recipients. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R, (editors), *Principles and Practice of Infectious Disease*, 5. ed., Vol II, 3148-3159, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
15. Bart PA, Pantaleo G. Immunodeficiencies Associated With Immunosuppressive Agents. Cohen J, Powderly WG (editors), *Infectious Diseases*, Second Ed., Section 4. Chapter 99; 1065-1075, Mosby, 2004.
16. Ho M, Dummer HS. Risk factors and approaches to infections in transplant recipients. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R. (editors), *Principles and Practice of Infectious Disease*, 5. ed, Vol II, 3126-3136, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
17. Rubin RH. Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. *Clin Transplantation*, 15: (Suppl 4): 11-22, 2001.
18. Gantz NM, Brown RB, Berk SL, Esposito AL, Gleckman RA, *Manual of Clinical Problems in Infectious Disease*. 4. Edition, 264-270, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
19. Pauw BED, Ponnelly JP. Infections in the immunocompromised host: General Principles. In Mandell GL, Benett JE, Dolin R. (editors). *Principles and Practice of Infectious Disease* 5. ed., Vol II, 3079-3090, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
20. Lindsey R, Baden MD, James H, Maguire MD. Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. *Infect Dis Clin of North Am* 15: 2: 639-670: 2001.
21. Helderman JH. Prophylaxis and treatment of gastrointestinal complications following transplantation. *Clin Transplantation* 15:(Suppl. 4): 29-35, 2001.
22. Pescovitz MD, Navro MT. Immunosuppressive therapy and post-transplantation diarrhea. *Clin Transplantation* 15:(Suppl. 4): 23-28, 2001.
23. Smith PD, Lane HC, Gill VJ, Manischewitz JF, Quinlan V, Fauci AS, Masur H., Intestinal infections in patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Annals of Internal Medicine* 108: 328-333, 1988.
24. Arbo A, Santos JJ. Diarrheal diseases in the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis J* 6: 894-906, 1987.
25. Sellin JH. The pathophysiology of diarrhea. *Clin Transplantation* 15:(Suppl. 4): 2-10, 2001.
26. Altıparmak MR, Trablus S, Pamuk ÖN, Apaydın S. Diarrhoea following renal transplantation. *Clin Transplantation* 16: 212-216, 2002.
27. Rapamune US. Prescribing Information. Philadelphia: Wyeth Laboratories, 1999.

28. Guerard A, Rabodonirina M, Gotte L, Liguory O, Piens MA, Daoud S, Picot S, Touraine JL. Intestinal Microsporidiosis occurring in two renal transplant recipient treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation* 68:(5); 699-707, 1999.
29. Berengue JI, Lopez-Espinosa JA, Sanchez L, Castilla- Valdes L, Liorenta-Asensio M, Margarit- Creixell C. Two-to three-fold increase in blood tacrolimus (FK 506) levels during diarrhea in liver- transplanted children. *Clinical Transplantation* 17: 249-253, 2003.
30. Bowden RA. Blood and marrow transplantation. Armstrong D, Cohen J. (editors). *Infectious Diseases*, First ed., Vol. I, Section 4, Chapter 4, Mosby, 1999.
31. Arduino RC, Dupont HL. Enteritis, enterocolitis and Infectious Diarrhea Syndromes. Armstrong D, Cohen J. (editors) . *Infectious Diseases*, First ed., Vol I, Section 2, Chapter 35, Mosby 1999.
32. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. The Enterobacteriaceae. *Color Atlas and Textbook of Diagnostik Microbiology*, 5th ed., Chapter 4, 171-252, Lippincott Philadelphia, New York, 1997.
33. Dupont HI. Shigella Species (Bacillary Dysentery). In Mandell GL, Benett JE, Dolu R. (editors), *Principels and Practice of Infectious Disease*, 5. ed., Vol II, 2363-2369, Churcill Liwingstone, Philadelphia, 2000.
34. Aysev AD, Guriz H. Drug resistance of Shigella strains isolated in Ankara, Turkey, 1993-1996. *Scan J Infect Dis*, 1998.
35. Conlon CP. Food-and water-borne infections. Armstrong D, Cohen J. (editors). *Infectious Diseases*, First ed., Vol I, Section 3, Chapter 7, Mosby 1999.
36. Abebe M, Kaufmann LD, Luft BJ. Infectious and postinfectious arthritis. Waldvogel F, Corey L, Stamm WE (editors). *Clinical Infectious Diseases a Practical Aproach*. 757-766, Oxford Universty Press, 1999.
37. Thomas B. Yersinia species including plaque. In Mandell GL, Benett JE, Dolu R. (editors) *Principels and Practice of Infectious Disease*, 5. ed., Vol II, 2406-2414, Churcill Liwingstone, Philadelphia, 2000.
38. Slack MPE, Gram-Negatif coccobacilli, Armstrong D, Cohen J. (editors). *Infectious Diseases*, First ed., Vol II, Section 8, Chapter 20, Mosby 1999.
39. Blaser MJ, Campylobacter jejuni and related species. In Mandell GL, Benett JE, Dolu R. (editors), *Principels and Practice of Infectious Disease*. 5. ed., Vol II, 2276-2285, Churcill Liwingstone, Philadelphia, 2000.
40. Boreham P.F.L, Stenzel D.J., Blastocystis in humans and animals: Morphology, biology and epizootiology. *Advances in Parasitology* 32: 1-70, 1993.
41. Nimri L, Batchoun R. Intestinal colonization of symptomatic and asymptomatic school children with *Blastocystis hominis*. *JClin Microbiol* 32: 2865-2866, 1994.
42. Garcia LS, DA Brickner, MN Clancy. Clinical relevance of *Blastocystis hominis*. *Lancet*. 1233-1234, 1984.
43. Libre JM, J tor, Manterola JM, Carbonel C, Foz M. *Blastocystis hominis* choronic diarrhoea in AIDS patiens. *Lancet*, 221, 1989.
44. Zierdt CH. *Blastocystis hominis* past and future. *Clin Microbiol Rev* 4: (1): 61-79, 1991.
45. Ok ÜZ, Cirit M, Üner A, Ok E, Akçiçek F, Başçı A, Özcel MA. Cryptosporidiosis and Blastocystosis in renal transplant recipients. *Nephron* 75:171-174; 1997.
46. Ok ÜZ, Üner A, Korkmaz M. Blastocystosis. *İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları*, Editör: Özcel MA. 43-49, Ege Üniversitesi Basımevi Bornava – İzmir, 1995.
47. Aygün G, Öngören Ş, Öztürk R, Ferhanoglu B. Lösemik bir hastada *Blastocystis hominis* ishali. *Flora* .6(1): 62-64; 2001.
48. Ok ÜZ. İmmün direnci baskılanmış hastalarda *Cryptosporidium* ve *Blastocystis hominis* enfeksiyonlarının önemi ve diğer bağırsak parazitleri üzerinde araştırmalar. Doktora Tezi, İzmir.1995.
49. Mutlu G. *Blastocystis hominis*: Yapısı, Klinik özellikleri, patojenitesi ve epidemiyolojisi. *T Parazitol Derg* 18:247-51, 1994.
50. Üner A, Ertuğ S, Yurdağül C, Ertabaklar H, Akısu Ç. İzmir ve çevresinde insanlarda Blastocystis yaygınlığının araştırılması. *T Parazitol Derg* 23:247-50; 1999.
51. Doğan N. Bozan beldesinde *Blastocystis hominis* görülme sıklığı. *T Parazitol Derg* 22: 247-50; 1998.
52. Taşova Y, Koltas S, Şahin B, İnal S, Özcan K, Paydas S. Hematolojik malignensili hastalarda *Blastocystis hominis* sıklığı. *Üçüncü Febril Nötropeni Sempozyumu Program ve Özet Kitabı*, sayfa 100; Şubat 1999.
53. Ok ÜZ, Korkmaz M, Ok GE, Özkan AT, Ünsal A, Özcel MA. Kronik böbrek yetmezliğinde Cryptosporidiosis ve Blastocystosis. *T Parazitol Derg* 20:41-9; 1996.
54. Keystone JS, Kozarsky P. *Isospora belli*, *Sarcocystis species*, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis* and *Cylospora*. Mandell GL. Benett JE: Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases* 5 th ed. Vol II, 2915-2920, Churchill Livingstone, New York, 2000.
55. Altıntaş K. İzosporiyoz (Isosporiosis). *Tıbbi Parazitoloji* 168-170, MN Medikal –Nobel, İstanbul 2002.

56. Wittner M, Tanowitz HB, Weiss LM. Parasitic infections in AIDS patients Cryptosporidiosis, Isosporiasis, Microsporidiosis, Cyclosporiasis. *Infect Dis Clin of North Am* 7:3: 569-586, 1993.
57. Richard W Goodgame. Understanding Intestinal Spore-Forming Protozoa: *Cryptosporidia, Microsporidia, Isospora, and Cyclospora*. *Ann Intern Med* 124:(4): 429-441, 1996.
58. Garcia LS. Protozoa Coccidia (Intestinalis) *Isospora belli*. *Practical Guide To Diagnostic Parasitology*,. Section 7. 214-215, ASM Press, Washington, 1999.
59. Saave R, Johnen WD. *Cryptosporidium* and *Isospora belli* infections. *J Infect Dis* 157:(2): 225-229, 1998.
60. Töreci K, Buget E. Yurdumuzda ilk defa rastladığımız *Isospora belli* vakası. *İst Üni Tıp Fak Mec* 39(3):568, 1976.
61. Özbel Y, Özensoy S, Yurdagül C, Özbilgin A. Bir *Isospora belli* enfeksiyon olgusu. *İnfeksiyon Dergisi*, 8: (3-4): 197-201, 1994.
62. Visvesvara GS, Moura H, Kovacs-Nace E, Wallace SE, Berhard ML. Uniform staining of Cyclospora oocysts in fecal smears by a Modified Safranin Technique with Microwave Heating. *Journal of Clinical Microbiology*, 35:3:730-733, 1997.
63. Nhieu JT, Nin F, Fleury-Feith J, Chaumette MT, Schaeffer A, Bretagne S. Identification of intracellular stages of Cyclospora species by light microscopy of thick sections using hematoxylin. *Human Pathology*, 27: 10; 1107-1109, 1996.
64. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH. Cyclospora cayetanensis. *Advances in Parasitology*. Vol.40: 399-418, 1998.
65. Garcia LS. Protozoa Coccidia (Intestinalis), Cyclospora cayetanensis. *Practical Guide To Diagnostic Parasitology*. Section 7. 212-213, ASM Press, Washington. 1999.
66. Koç N, Aygen B, Şahin İ, Kayaba Ü. Cyclospora sp. associated with diarrhea in a patient in Turkey. *Tr J Med Science* 28:577, 1998.
67. Weber R, Brayn R, Schwartz DA, Owen RL. Human Microsporidial Infections. *Clinical Microbiology Reviews* 7: 426-461, 1994.
68. Weber R, Brayn RT. Microsporidial infections in immunodeficient and immunocompetent patients. *Clinical Infectious Diseases* 19: 517-21, 1994.
69. Gumbo T, Hobbs RE, Carlyn C, Hall G, Isada CM. Microsporidia infection in transplant patients. *Transplantation* 67: 3:482-484, 1999.
70. Sax PE, Rich JD, Peciak WS, Trnka YM, Intestinal Microsporidiosis occurring in a liver transplant recipient. *Transplantation* 60:6: 617-618, 1995.
71. Goetz M, Eichenlaub S, Pape GR, Hofmann RH, Chronic diarrhea as a result of intestinal Microsporidiosis in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 71:2; 334-337, 2001
72. Altıntaş K. Mikrosporidiyoz (Microsporidiosis). *Tıbbi Parazitoloji*, 175, MN Medikal –Nobel, İstanbul, 2002.
73. Weber R, Schwartz DA, Brayn RT, Microsporidia. In Mandell GL, Bennett JE, Dolu R. (editors) *Principels and Practice of Infectious Disease*. 5. ed., Vol II, 2920-2934, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
74. Kuman HA, Altıntaş N. Microsporidium spp. *Protozoon Hastalıkları*, 191-194, İzmir, 1996.
75. Garcia LS. Protozoa, Microsporidia (Intestinalis). *Practical Guide To Diagnostic Parasitology*,. Section 7, sayfa 216-220, ASM Press, Washington, 1999.
76. Altıntaş K. Giardiyoz. *Tıbbi Parazitoloji*. 101-109; MN Medikal –Nobel, İstanbul, 2002.
77. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Parasitology. Intestinal protozoa. In *Diagnostic Microbiology* 5. ed., Chapter 20, 1088-1090. Lipincott, Philadelphia, New York, 1997.
78. Hill DR. Giardia lamblia. In Mandell GL, Bennett JE, Dolu R. (editors) *Principels and Practice of Infectious Disease*. 5. ed., Vol II., 2888-2894, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
79. Hill DR. Giardiasis issues in diagnosis and management. *Infectious Disease Clinics of North America* 7: 3: 503-525, 1993.
80. Thompson RCA, Reynoldson JA. Giardia and Giardiasis. *Advances in Parasitology*. 32: 71-160, 1993.
81. Özcel AM. Güneydoğu Anadolu Projesini Tehdit Eden Parazit Hastalıkları. 1. Baskı 133-157, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1995.
82. Eren Ş, Erbay A, Baykam N, Eroğlu M, Dokuzoğuz A. 1996 yılında kliniğimizde takip edilen gastroenterit olgularının değerlendirilmesi. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Özet Kitabı*. 1997: 800, 1997.
83. Altıntaş K. Amipler. *Tıbbi Parazitoloji*. 65-87, MN Medikal –Nobel, İstanbul, 2002.
84. Ravdin JI. Entamoeba histolytica (Amebiasis). In Mandell GL, Bennett JE, Dolu R. (editors) *Principels and Practice of Infectious Disease*. 5. ed., Vol II, 2798-2811, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.

85. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Parasitology. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. ed., Chapter 20: 1071-1176 Lippincott, Philadelphia New York, 1997.
86. Aucott JN, Ravdin JI. Amebiasis and "Nonpathogenic" intestinal protozoa. *Infectious Disease Clinics of North America* 7:3:467-485, 1993.
87. Que X, Reed SL. Cystein proteinases and the pathogenesis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 13(2): 196-206, 2000.
88. Walsh JA. Problems in recognition and diagnosis of amebiasis: Estimation of the global magnitude of morbidity and mortality. *Rev Inf Dis* 8: (2): 228-238, 1986.
89. World Health Organization 1998. The World Health Report 1998. Life in the 21st Century: a vision for all. Geneva, Switzerland. 1998.
90. Özçelik S, Oğuztürk H, Değerli S, ve ark. Sivas merkez ve çevre ilçelerin bazılarında ilköğretim çağı çocuklarında bağırsak parazitlerinin yaygınlığı. *Türk Parazitol Der* 25: 56-58, 2001.
91. Baykan M, Aldemir OS, Baysal B, Gülçen A. Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1993-1998 yılları arasında parazit olgularının incelenmesi. *Türk Parazitol Der* 24:152-155, 2000.
92. Akarsu GA, Güngör Ç, Altıntaş K. Ankara'da bağırsak parazitlerinin prevalansı. *Türk Parazitol Der* 25: 148-150, 2001.
93. Çelik T, Bayındır Y, Tefvik M, Daldal N. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 24:380-383, 2000.
94. Öztürk C, Delialioğlu N, Aslan G, Aslan N. Mersin bölgesinde bağırsak parazitlerinin prevalansı ve dağılımı. Mersin Üniversitesi ve Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ait sonuçlar. *Türk parazitol Der* 25:359-361, 2001.
95. Doğanç L. Ülkemizde amebiasis tanısında ve tedavisinde sorunlar. XI. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı*, 237-239, 2003.
96. Göral V, Jetter A, Walderish B, Burchard GD, Ackers J, Britten D. Polymerase chain reaction analizi ile *Entamoeba histolytica* ve *Entamoeba dispar* sıklığı (epidemiyolojik çalışma) *Türk J Gastroenterol* 9(4): 374-6; 1998.
97. Doğanç L, Tanyüksel M, Gün H. Overdiagnosis of intestinal amoebiasis in Turkey. *Lancet*, 350: 670, 1997.
98. Palau LA, Kemmerly SA. First report of invasive amebiasis in an organ transplant recipient. *Transplantation* 64:6: 936-937, 1997.
99. Lindo JF, Dubon JM, Ager AL, De Gourville EM, Solo-Gabriele H, Klaskala Wİ, Baum MK, Palmer CJ. Intestinal parasitic infections in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV – Negative individuals in San Pedro Sula, Honduras. *Am.J.Trop. Med. Hyg* 58:(4): 431-435, 1998.
100. Schuster H, Chiodini PL. Parasitic Infections of the Intestine. *Cur Op in Infect Dis*. 14: 587-591, 2001.
101. Garcia LS. Protozoa, Coccidia (Intestinal), Cryptosporidium parvum. *Practical Guide to Diagnostic Parasitology*. Section 7.210-212, ASM Press. Washington, 1999.
102. Ok ÜZ., Üner A, korkmaz M. Cryptosporidiosis. Özcel MA. editör, *İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları*, 23-42, Ege Üniversitesi Basımevi, Bornava- İzmir 1995.
103. Tzipori S, Griffiths JK. Natural history and biology of Cryptosporidium parvum. Baker JR, Muller R, Rollinson D (editors). *Advances in Parasitology Opportunistic Protozoa in Humans*. Academic Press Volume 40: 6-37. 1993.
104. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and Clinical features of Cryptosporidium infection in immunocompromised patients. *Clinical Microbiology Reviews* 15: 1; 145-154, 2002.
105. Clifford CP, Crook DWM, Conlon CP, Fraise AP, Day DG, Peto TEA. Impact of waterborne outbreak of cryptosporidiosis on AIDS and renal transplant patients. *Lancet* 335: 1455-1456, 1990.
106. Griffiths JK. Human cryptosporidiosis: Epidemiology, transmission, clinical disease, treatment and diagnosis. Baker JR, Muller R, Rollinson D (editors). *Advances in Parasitology Opportunistic Protozoa in Humans*. Volume 40: 38- 88. Academic Press, 1993.
107. Özcan K, Köksal F, Aksaray N, Yiğit S. Çocuk ishallerinde Cryptosporidium'un rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Derg*, 5: (4): 329- 332, 1995.
108. Aydın F, Katircioğlu F, Köseahmet İ, Bakır T, Bingöl R. Kronik diyareli hastaların dışkı örneklerinde Cryptosporidium'un belirlenmesi. *İnfeksiyon Derg* 9 (1-2): 151-155, 1995.
109. Doğru Ü. Viral gastroenteritler. *Sürekli Eğitim Tıp Derg* 2 (8): 273-274, 1993.
110. Wilhelm I, roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection* 9: (4): 247-262, 2003.
111. Goodgame RW. Viral causes of diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 30: 779-95, 2001.
112. Shayan K, Saunders F, Roberts E, Cutz E. Adenovirus enterocolitis in pediatric patients following bone marrow transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 127: 1615-1618, 2003.

113. McGaith D, Falagas ME, Freeman R, Rohrer R, Fairchild R, Colbach C, Sndyman DR. Adenovirus infection in adult orthotopic liver transplant recipient: Incidence and clinical significance. *The Journal of Infectious Diseases* 177: 459-462;1998.
114. Frihwirh M, Fischer H, Simma B, Hochleitner B, Königsrainer A, Margreiter R, Ellemunter H. Rotavirus infection as cause of tacrolimus elevation in solid organ transplanted children. *Pediatric Transplantation* 5: 88-92, 2001.
115. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, Bolyard EA, Barlett J, Santos GW, Saral R. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplantasyon recipients. *N Engl J Med* 29; 306 (17): 1010-12; 1982.
116. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS: Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: A prospective study. *Gastroenterology* 107: 1398-1407; 1994.
117. Angel J, Tang B, Feng N, Greenberg HB, Bass D. Studies of the role for NSP4 in the pathogenesis of homologous murine Rotavirus diarrhea. *The Journal of Infectious Diseases* 177: 455-458, 1998.
118. Haffjee IE, The epidemiology of Rotavirus infections: A global perspective. *J Pediatr Gastroenterol and Nutrition* 20: 275-286, 1995.
119. Öztürk R, Enterik adenovirüsler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M editörler, *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Etkenlere Göre İnfeksiyonlar*. 2. baskı, Cilt 2, 1236- 1238, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2002.
120. Baum SG. Adenovirus. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5. ed., Vol 1, 1624- 1630, Churcill Livingstone, New York, 2000.
121. Chakrabarti S, Collingham KE, Stevens RH. Isolation of viruses from stools in stem cell transplant recipients: A prospective Surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 25: 277-282; 2000.
122. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 34: 1094- 1097; 2002.
123. Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 13: 277- 287, 2002.
124. Günhan C. Cytomegalovirus enfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Etkenlere Göre İnfeksiyonlar*, 2.Baskı, Cilt II, 1191-1197, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
125. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of Cytomegalovirus: Methodologic aspects and clinical applications. *Clinical Microbiology Reviews* 11(3): 533-554,1998.
126. Loon AM, Cleator G, Kalpper P. Human Herpesviruses. Armstrong D, Cohen J., editors, *Infectious Diseases*, First ed., Vol. I, Section 8. Chapter 5, Mosby, 1999.
127. Yılmaz Ö. İzmir Yöresinde Toplumun Değişik Kesimlerinde Sitomegalovirus Enfeksiyonu İnsidansı. Doktora Tezi, İzmir, 1988.
128. Tüzün Hİ. Toplumumuzda Anti-CMV Yaygınlığı. Uzmanlık Tezi, 1991
129. Mete Z, Yenen OŞ. Kan Donörleri ve Çocuklarda Sitomegalovirus (CMV) IgM ve IgG Antikor Prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi*, 2:227; 1988.
130. Chang HR, Lian JD, Chan CH, Wong LC. Cytomegalovirus ischemic colitis of a diabetic renal transplant recipient. *Clinical Transplantation* 18: 100-104; 2004.
131. Ok ÜZ, Girginkardeşler N, Kilimcioğlu A, Limoncu E. Dışkı inceleme yöntemleri. *Parazit Hastalıklarında Tanı*. Özcel MA, Altıntaş N. (Editörler) *Türkiye parazitoloji Derneği Yayın No: 15*. 1-71, 1997.
132. Garcia SL. Collection options. *Practical Guide To Diagnostic Parasitology*, Section 3, 23-33; ASM Press. Washington, 1999.
133. Garcia LS. Specific test prosedures and algorithms. *Practical Guide To Diagnostic Parasitology*, Section 5. 59-173; 1999.
134. Faecal specimens, Basic Laboratory Methods in Medical Parasitology, World Health Organization = WHO , Geneva 9- 35;
135. Nathan M. Thielman. Antibiotic associated colitis. In Mandell DL, Benett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5 ed., Vol. I., 1111-1126, Churcill Livingstone, New York, 2000.
136. Brook I. Anaerobik Bacteria. Armstrong D, Cohen J. editors . *Infectious Diseases*, First ed., Vol. II., Section 8. Chapter 21, Mosby, 1999.
137. Garcia LS. Protozoa: İntestinal and urogenital amebae, flagellates and ciliates. İn:Armstrong D, Cohen J (eds.) *Infectious Diseases*, First ed., Vol II, Section:8. Chapter:31 Mosby. 1999.
138. Rozenberg-Arska M, Visser MR. Enterobacteriaceae. Armstrong D, Cohen J. (editors). *Infectious Diseases*, First ed., Vol II, Section 8. Chapter 17, Mosby, 1999.
139. Gültekin M. Mikroorganizmaların üretilmeleri. Ustaçelebi Ş. Editör. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1. Baskı, 45-59, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.

140. Chretien JH, Garagusi VF. Current management of fungal enteritis. *Med Clin North Am* 66: 675-687; 1982.
141. Günseren F. Erişkinde akut infeksiyöz ishaller ve tedavileri. *Ankem Derg* 17(3): 225-228. 2003.
142. Kang G, Srivastava A, Pulimood AB, Dennison D, Chandy M. Etiology of diarrhea in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation in South India. *Transplantation* 73 (8): 1247-1251; 2002.
143. Richard LG, James MH, Noelia LL. Diarrhea in develop and developing countries. *Rev Infecy Dis* 1990, 12 (1): 41-50.
144. Bakır A. Toplum kökenli ishaller ve antibiyotik kullanım ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara 2002.
145. Bayat N. Akut infeksiyöz ishal etkeni olarak Campylobacter jejuni sıklığının araştırılması. Uzmanlık Tezi; İstanbul 2000.
146. Zarakolu P, Aktepe C, Güvener E. Çocukluk çağı ishallerinde etken olarak Campylobacter jejuni sıklığının araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 33(3): 157-61, 1999.
147. Gün H. İntestinal parazitolar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler), *İnfeksiyon Hastalıkları*, 1. baskı 630-634; Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 1996.
148. Ok ÜZ. Dışkı örneklerinde parazitolojik tanı. *XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 8-13 Ekim 2000. Antalya. Kongre Kitabı.* 286-287; 2000.
149. Kelly CP, Pothoulakis C, La Mont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*, 330: 257- 62, 1994.
150. Hogenaur C, Hammer HF, Krejs GJ. Mecanisms and management of antibiotic- associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 27 (4): 702-710;1998.
151. Büyükbaba Ö, Özkan E, Büget E. Uzun süreli antibiyotik tedavisi gören ishalleri çocukların dışkılarında Clostridium difficile' nin araştırılması. *Klimik Derg* 7(2):105-107; 1994.
152. Aygün G, Aslan M, Yaşar H, Altaş K. Nozokomiyal ishal ve antibiyotiğe bağlı ishal olgularında Clostridium difficile' nin araştırılması. *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Adana, 15-19 Ekim 2001 kitabı.* 10/71-286; 2001.
153. Bowden RA. Blood and marrow transplantation. Armstrong D, Cohen J (editors). *Infectious Diseases*, Volum I, Section 4, Chapter 4, Mosby, 1999.
154. Flanigan RC, Recard CR, Lucas BA. Colonic complications of renal transplantation. *J Urol* 139(3): 503-506; 1988.
155. Apaydın S, Altıparmak MR, Sarıbaş S, Öztürk R. Prevalence of Clostridium difficile toksin in kidney transplant recipients. *Scand J Infect Dis* 30: 542; 1998.
156. West M, Pirenne J, Chavers B, Gillingham K, Sutherland DE, Dunn DL, Matas AJ. Clostridium difficile colitis after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 13: 318-323, 1999.
157. Rohner P, Pittet D, Pejep B, Nije Kinge T. Etiological agents of infectious diarrhea: İmplication for requests for microbial culture. *J Clin Microbiol* 35(6): 1427-32; 1997.
158. Marshall W, Mc Limans C, Yu P, Allenberger F. Results of a 6 month Survey of E.coli O157:H7. *Mayo Clinic Proceedings.* 65: 787; 1990.
159. Notario R, Borda N, Gambande T, Sutich E. Species and serovars of enteropathogenic agents associated with acute diarrheal disease in Rosario, Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 38(1): 5-7; 1996.
160. Ueda Y, Suzuki N, Mori H. Bactriological Studies of travellers' diarrhoea. *Kansenshogaku Zasshi* 70(1):29-41: 1996.
161. Severn M, Michael J. *Shigella* septicaemia following renal transplantation. *Postgrad Med J* 56: (662):852-853, 1980.
162. Forrest G. Gastrointestinal infectious in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol* 20: 16-21. 2003.
163. On SL. Identification methods for Campylobacters, helicobacters, and related organisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 405-422: 1996.
164. Tetsu Y, Noboro N, Naomi H. Etiological study of diarrheal Patients in Vientiane-Lao People's Democratic Republic. *Journal of Clinical Microbiology*, August, 2195-2199. 1998.
165. Echerria P, Jackson LR, Hoge CW, Arness MK. Diarrhea US troops deployed to Thailand. *Journal of Clinical Microbiology* December, 3351, 1993.
166. Öztürk R, midilli K, Okyay Y. Çocuk ve erişkin yaş grubu sürgün olgularında *Campylobacter Jejuni* ve *Campylobacter coli* sıklığının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 24: 42-45. 1994.
167. Yıldırım MS, Fazlı ŞA. Kayseri ve yöresinde bakteriyolojik kültür için gönderilen dışkı örneklerinde Campylobacter'lerin izolasyon ve identifikasyonu. *İnfeksiyon Dergisi* 3; 317-321: 1998.
168. Peterson AM, Nielsen SV, Meyer D, Ganer P, Ladefoged K. Bacterial gastroenteritis among hospitalized patients in a Danish County, 1991-1993. *Scand J Gastroenterol* 31(9): 906-911;1996.
169. Samonis G, Maraki S, Christidou A, Georgiladakis A, Tselentis Y. Bacterial pathogens associated with diarrhoea on the island of Crete. *Eur J Epidemiol* 13(7): 831-836; 1997.

170. Kaya EO. Gastroenteritli olgulardan Yersinia enterocolitica izolasyonu. Uzmanlık Tezi, Eskişehir 1997.
171. Saba R, Mamikoğlu L, Gültekin M. Dışkı kültürlerinde Yersinia, Campylobacter, Aeromonas ve Vibrio cinsi bakterilerin aranması. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi(6-10 Ekim 1997, Antalya) Program ve Özet Kitabı*, 810;1997.
172. Tanyüksel M, Haznedaroğlu T, GünH. Neoplastik hastalarda Cryptosporidium spp. araştırılması. *T Parazitol Derg* 19(1):56-63; 1195.
173. Libre JM, Tor J, Matorella JM, Carbonell C, Foz M. Blastocystis hominis chronic diarrhoea in AIDS patients. *Lancet* I: 221,1989.
174. Webwer R, Brayn RT, Owen RL, Wilcox CM, Gorelkin L, Visvesvara GS. Improved light microsporidial in stool and duodonal aspirates. *N Engl J Med* 326:161; 1992.
175. Metge S, Nhieu TV, Dahmane D, Grimbert P, Foulet F, Sarfati C. A case of Enterocyroozoon bienersi infection in an HIV negatif renal transplant recipient. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 19:221-223, 2000.
176. Latib MA, Pascoe MD, Duffield MS, Kahn D. Microsporidiosis in the graft of a renal transplant recipient. *Transplant Int*: 14: 274-277, 2001.
177. Karakayalı H, Yağmurdur MC, Emiroğlu R, Moray G, Çolak T. Effect of mycofenolate mofetil on the gastrointestinal system and kidney graft function: Early experience at one center. *Transplantation Proceedings* 34: 2093- 2095; 2002.
178. Arman D. Renal transplantasyon ve infeksiyon. Sert Ş (editör). *Böbrek Transplantasyonu El Kitabı*, 1. Baskı, 220- 242, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2001.
179. Çolak D, Ögünç D. Sitomegalovirüs infeksiyonlarında tanı yöntemleri. *Flora* 4; (2):82-89; 1999.
180. Çolak D. Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonlarının klinik mikrobiyolojik tanısı. *Klinik XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kongresi 2003. Kongre Kitabı*. 199-202, 2003.
181. Hibberd PL, Snyderman DR. Cytomegalovirus infection in organ transplant recipient. *Infect Clin North Am* 9: 863-877, 1995.
182. Johansen K, Hinkula J, Espinoza F. Humoral and cell-mediated responses in Rotavirus gastroenteritis outbreak in a kibbutz in Southern Israel. *J Med Virol* 18: 317-326; 1986.
183. Peigue-Lafeuile H, Henquell C, Chambon M, Gazuy N, Champs C, Cluzel R. Nosocomial rotavirus infections in adult transplant recipient. *Journal of Hospital Infection* 18, 67-70: 1991.
184. Baysallar M, Haznedaroğlu T, Başustaoglu A, Baylan O, Albay A. 0-14 yaş arası çocuk akut gastroenterit olgularında rotavirus ve adenovirus sıklığının araştırılması. 5. *Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-6 Eylül 1995, İstanbul, Kongre Kitabı*. 103, 1995.
185. Dunn DL, Acton RD. Solid Organ Transplantation. Armstrong D, Cohen J, (editors), *Infectious Diseases*, First ed., Section 4., Chapter 3, Mosby, 1999.
186. Tolkoff- Rubin NE, Rubin RH. Infection in Solid Organ Transplantation. Cohen J, Powderly WG, *Infectious Diseases*. Second Ed., Section 4., Chapter 102; 1099-1108 Mosby, 2004.

Hasta adı:

Başvuru Tarihi:

Yaş:

Cinsiyet:

Protokol:

İshal süresi:

İshal sayısı:

İshal tipi:

Ateş:

Atak sayısı:

Karın ağrısı:

Besin öyküsü:

Bulantı:

Ek hastalık öyküsü:

Kusma:

Gaita mikroskopisi:

Gram:

Trikrom:

Mofifiye trikrom:

Modifiye asit-fast boyası:

Kültür:

C.difficile toksin A:

Amip ELISA:

Rotavirus:

Adenovirus:

CMV pp65:

Kolonoskopi:

Biyopsi:

Trans varlığı:

Trans tarihi:

Trans nedeni:

Aldığı immünsüpressif

Antibiyotik öyküsü:

Mide ilaç öyküsü:

Ek steroid

Ek immüsüpressif:

Hospitalizasyon öyküsü:

Trans tipi:

Trans dönemi:

SONUÇ:

ETİYOLOJİK AJAN:

Ek 1. İshalli hasta izlem formu