T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ *BLASTOCYSTIS HOMINIS'* İN GÖRÜLME SIKLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Hazırlayan
Etem HIZALER

Danışman
Prof. Dr. İzzet ŞAHİN

Yüksek Lisans Tezi

Nisan 2014
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ *BLASTOCYSTIS HOMINIS'* İN GÖRÜLME SIKLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Etem HIZALER

Danışman
Prof. Dr. İzzet ŞAHİN

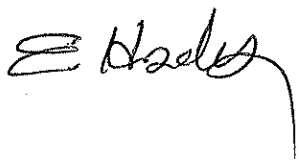
Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Projeleri birimi tarafından TYL-2013-4293 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Nisan 2014
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Etem HIZALER



" Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının *Blastocystis hominis*' in Görülme Sıklığı Üzerine Etkisi"adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi' ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Etem HIZALER

Danışman

Prof. Dr. İzzet ŞAHİN

Parazitoloji ABD Başkanı

Prof. Dr. İzzet ŞAHİN

Prof. Dr. İzzet ŞAHİN danışmanlığında **Etem HIZALER** tarafından hazırlanan " **Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının *Blastocystis hominis*' in Görülme Sıklığı Üzerine Etkisi"** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji Anabilim Dalında **yüksek lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

17 /04/ 2014

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. İzzet Şahin (Parazitoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Süleyman YAZAR (Parazitoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Hatice ÖZBİLGE (Mikrobiyoloji Anabilim Dalı)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 17.07.2014 tarih ve 637 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

17/07/2014

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi birikimiyle bana destek veren ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İzzet ŞAHİN' e, eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen Parazitoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Süleyman YAZAR ve Prof. Dr. Salih KUK' a çok teşekkür ederim.

Tecrübeleri ile bana çok şey kazandıran Parazitoloji Anabilim Dalının kıymetli çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Eğitimim ve tez çalışmam süresince, bana her zaman destek olan Halil Bayraktar Sağlık Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyelerinden Sayın Doç. Dr. Vesile ŞENOL hocama çok teşekkür ederim.

Her konuda sabırla yanımda olan eşim, kızım ve oğluma desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ *BLASTOCYSTIS HOMINIS*' IN GÖRÜLME SIKLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Etem HIZALER

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Parazitoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Nisan 2014

Danışman: Prof. Dr. İzzet ŞAHİN

ÖZET

Kontamine su ve gıdalarla fekal oral yolla bulaştığı bilinen *Blastocystis hominis* insanlarda en sık rastlanan bağırsak protozoonlarından biridir. *B. hominis* enfeksiyonunda görülen birçok semptom, başka nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal sistem semptomları ile benzerlik göstermektedir.

Gastrointestinal sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılan proton pompa inhibitörlerinin (PPI), mide pH' nı yükseltir ve bu *B. hominis* kistlerinin mideden daha kolay geçişini sağlayabilir. Bu nedenle PPI kullanımının *B. hominis* enfeksiyonunu artıracağı düşünülmektedir.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve PPI kullanan 100 hasta, kullanmayan 100 hasta ve sağlıklı kişilerden oluşturulan 100 kişilik kontrol grubu üzerinde, PPI kullanımının *B. hominis*' in görülme sıklığı üzerine etkisini araştırmak amaçlı yapılmıştır.

Çalışmamızda ele alınan araştırma gruplarından; PPI kullananların % 24' ünde, kullanmayanların %5' inde ve kontrol grubunun %8' inde *B. hominis* saptanmıştır. PPI kullanan grupta *B. hominis* görülme sıklığı istatistiksel yönden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (X^2=8,883, p<0.001).

Proton pompa inhibitörü kullanımı *B. hominis* görülme sıklığını etkilemektedir. Çalışmamız; PPI kullanımı ile *B. hominis*' in görülme sıklığının incelenmesi bakımından ilk çalışmadır. GİS şikayeti nedeniyle PPI kullananlarda, Blastosistosis' in önemli ve olduğunun değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Blastocystis hominis*, Gastrointestinal sistem, Proton pompa inhibitörü, Nativ- Lugol

PROTON PUMP INHIBITORS EFFECT ON THE INCIDENCE OF *BLASTOCYSTIS HOMINIS*

Etem HIZALER

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Parasitology

M.Sc. Thesis, April 2014

Supervisor: Prof. Dr. İzzet ŞAHİN

ABSTRACT

Blastocystis hominis is one of the most common intestinal protozoa, known to be transmitted by contaminated water and food through fecal oral path. Many symptoms which are seen in *B. hominis* infection show similarities with the gastroinstestinal symtoms ones arising from many other reasons.

Proton pump inhibitors (PPI) used in Gastrointestinal system (GİS) disorders increase stomach pH, and this may facilitate stomach passage of *B. hominis*. Therefore, the use of proton pump inhibitors is thought to increase of *B. hominis* infection.

This research has been performed with 100 patients who used PPI, 100 patients who did not use PPI, who were all admitted to Erciyes Universty Research and Practice Hospital Gastroenterology Department and a control group of 100 volunteers; in order to evaluate the effect of PPI usage on *B. hominis* infection incidence.

Among research groups, we detect *B. hominis* in % 24 of the PPI users; in %5 of the non-PPI users ; in 8% of the control group. In PPI using group, *B. hominis* incidence was found to be significantly higher ($X^2 = 8,883$ $p<0.001$).

The usage of PPI affects the incidence of *B. hominis*. Our research is the first which investigates the relationship between the PPI usage and *B.hominis* infection. We suggest to consider whether Blastocystosis is important and significant in patients who use PPI' s for gastrointestinal disorders.

Key Words: *Blastocystis hominis*, Gastrointestinal system, Proton pump inhibitor, Native- Lugol

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI iii
KABUL ONAY SAYFASI iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
İÇİNDEKİLER x
KISALTMALAR xiii
TABLOLAR xiv
ŞEKİLLER xv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TARİHÇE VE SINIFLAMA 3
2.2. MORFOLOJİSİ 5
2.2.1. Vakuoler Form 5
2.2.2. Granüler Form 6
2.2.3. Ameboid Form 7
2.2.4. Kist Form 8
2.2.5. Multivakuoler Form 8
2.2.6. Avakuoler Form 8
2.3. YAŞAM DÖNGÜSÜ 8
2.4. EPİDEMİYOLOJİ 10
2.5. BİYOKİMYA VE SİTOKİMYA 11

2.6. PATOGENEZ 11
2.7. *BLASTOCYSTİS HOMİNİS*'E KARŞI GELİŞEN İMMÜN YANIT 12
2.8. BULAŞ VE BULAŞ YOLLARI 13
2.9. KLİNİK BELİRTİLER 14
2.10. TANI YÖNTEMLERİ 15
2.10.1. Mikroskobik Tanı 15
2.10.2. İmmünolojik Tanı Yöntemleri 17
2.10.3. Moleküler Tanı Yöntemleri 17
2.10.4. Kültür Yöntemi 18
2.11. TEDAVİ VE KORUNMA 19
2.12. PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ 21
2.12.1: Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri 21
2.12.2: Başlıca Kullanım Alanları 22
2.12.3: Omeprazol 22
2.12.4: Lansoprazol 23
2.12.5. Pantoprazol 24
2.12.6. Esomeprazol 25
2.12.7. Rabeprazol 25
2.12.8. Yan Etkileri 26
2.12.9. İlaç Etkileşimleri 27
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. Hasta Grubu I 28
3.2. Hasta Grubu II 28
3.3 Kontrol Grubu 28
3.4. Örneklerin Temini ve İncelenmesi 29
3.5. Mikroskobik İnceleme 29
3.5.1. Direkt Bakı (Nativ Yöntemi) 29

3.5.2. Lugol Yöntemi 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 36
6. KAYNAKLAR 41
EKLER 50
ÖZGEÇMİŞ 52

KISALTMALAR

PPI : Proton Pompa İnhibitörü

GİS : Gastrointestinal sistem

H^+ : Hidrojen iyonu

K^+ : Potasyum iyonu

ATPaz: Adenozin trifosfotaz

ROS : Reaktif Oksijen Radikalleri

lg : İmmünglobülin

ELISA: Enzim-Linked Immunosorbent Assay

IFA : İmmünofloresan Assay

PCR : Polimer zincir reaksiyon

DNA : Deoksiribonükleik asit

RNA : Ribonükleik asit

RFLP : Restriksiyon Fragment Length Polymorphism

MEM : Minimal essential medium

IV : İntravenöz

NSAII : Non-steroid antienflamatuar ilaçlar

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Sosyo demografik değişkenler ile araştırma grupları arasındaki ilişki 30

Tablo 4.2: Sosyo demografik değişkenler ile *Blastocystis hominis'* in görülme sıklığı arasındaki ilişki 33

Tablo 4.3: Araştırma gruplarına göre *Blastocystis hominis*' in görülme sıklığı 34

Tablo 4.4: Lojistik regresyon analizine göre *B. hominis'* in görülme sıklığını etkileyen belirleyiciler ile ilişkisi 35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İnce periferal sitoplazmik bantla çevrili büyük santral vakuol (CV) içeren vakuoler form 6

Şekil 2 Tüm santral vakuolü kaplayan granüllerle kaplı granüler form .7

Şekil 3: Santral vakuol ve boş vakuol içeren (EV) irregüler şekilli ameboid form. M: Mitokondri benzeri organel. N: Nükleus 7

Şekil 5: *Blastocystis hominis'* in yaşam döngüsü..... 9

Şekil 6: *Blastocystis* kistlerinin Nativ-Lugol preparat görüntüsü (40X büyütme) A,B: kist form 16

Şekil 7: *Blastocystis* trikrom boyama preparat görüntüsü (100X büyütme) A: granüler form, B: vakuoler form 16

Şekil 8: *Blastocystis* spp. subtip 4, faz kontrast mikroskobisi. (A): İnvitro aksenik kültürde farklı boyutlarda görülen vakuoler formlar ve okla gösterilen fekal kist formları (B): Granüler formlar, santral vakuolle birlikte belirgin granüler inklüzyonlar mevcut. (C): Kültürde psödopod benzeri sitoplazmik uzantılar gösteren ameboid formlar 19

Şekil 9: Omeprazolün yapısal formülü 23

Şekil 10: Lansoprazolün yapısal formülü 24

Şekil 11: Pantoprazolün yapısal formülü..... 24

Şekil 12: Esomeprazolün yapısal formülü 25

Şekil 13: Rabeprazolün yapısal formülü 26

1. GİRİŞ

Blastocystis; kuşlar, artropodlar, sürüngenler ve memeliler gibi geniş bir konak popülasyonuna sahiptir (1)**.** *Blastocystis,* insanlar dışındaki diğer türlerden izole edildiklerinde *Blastocystis* spp. adını alırken, insanlardan izole edildiğinde *Blastocystis hominis* adını almaktadır; fakat genetik çeşitliliği ve kökeni değerlendirilmeden morfolojik özelliklerine bakılarak ayırt edilememektedir (2)**.**

İnsan dışkısı ve in vitro kültürlerden izole edilen *B. hominis*' in; granüler, kist, ameboid, vakuoler, multivakuoler ve avakuoler olmak üzere altı formu bulunmaktadır. Boyutları 5 mm'den 40 mm' ye kadar değişir ve pürüzsüz hücre zarına sahip olan parazit, insan kolon ve çekumu içerisinde zorunlu anaerob olarak yaşamaktadır (2)**.**

Blastocystis hominis, insanlarda en sık rastlanan bağırsak protozoonlarından biridir. İmmünokompromize hastalarda özellikle HIV pozitif hastalarda önemli bir ishal etkenidir. İrritabl barsak sendromu (IBS), kolon kanseri ve kronik ishalli hastalıklar gibi gastrointestinal sistem hastalığı ile olan ilişkisi nedeniyle *B. hominis*' in intestinal fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Kontamine su ve gıdalarla fekal oral yolla bulaştığı bilinen *B. hominis'* in son yıllarda moleküler çalışmaların hız kazanmasıyla birlikte insandan insana, hayvandan hayvana, insandan hayvana ve hayvandan insana bulaşabildiği moleküler yöntemlerle gösterilmiştir (1)**.**

İnsanlardaki patojenitesi ile ilgili olarak hakkında birçok farklı görüş ortaya atılmıştır. Parazitin semptomatik ve asemptomatik bireylerde hem apatojen hem de patojen

suşlarının varlığının tespiti, patojenitesi hakkında farklı görüşlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (2).

Proton pompa inhibitörleri, gastrointestinal sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılan ilaçlardandır. Bu ilaçlar midenin apikal yüzeyindeki asit sekresyonunu sağlayan pariyetal hücrelerdeki H^+ - K^+ - ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanıp asit sekresyonunu inhibe ederler. PPI, gastroözofageal reflü, peptik ülser, eroziv özofajit, *Helicobacter pilori* eradikasyonu, non-steroid antienflamatuar ilaçlara bağlı gastrik ülser riskinin azaltılması, ülser dışı dispepsi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu gibi birçok hastalık grubunda kullanılmaktadır (3).

Blastocystis hominis enfeksiyonunda görülen semptomlar birçok gastrointestinal sistem hastalığı semptomları ile benzerlik göstermektedir. PPI, mide asidesini azalttığı için bu ilacı kullananlarda *B. hominis* kistlerinin mideden daha kolay geçebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada; değişik gastrointestinal sistem şikayeti nedeniyle kullanılan proton pompa inhibitörlerinin *B. hominis'* in görülme sıklığı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE VE SINIFLAMA

Blastocystis' i, Alexief 1911 yılında ayrı bir cins olarak tanımlanmış ve *Blastocystis enterocola* adı verilmiştir. Brumpt, 1912 yılında dışkı örneklerinden izole edilen bu organizmaya *Blastocystis hominis* adını önermiş ve halen bu isimle anılmaktadır Zierdt' in, 1970-1980 yılları arasında protozoonlar hakkında yapmış olduğu çalışmalara kadar bu parazit hakkında çok fazla bilgi edinilememiştir (4; 5)**.**

Blastocystis türlerinin taksonomisi gizemini halen korumaktadır. Zierdt ve arkadaşlarının ince yapılara yönelik çalışmaları, eskiden düşünüldüğü gibi *Trichomonas* türleri gibi başka bir parazitin kist şekli veya maya ve mantar olmadığını göstermiştir. *Blastocystis* türleri; maya ve bakteri besi yerinde üreyememesi, protozoon besi yerinde üremesi, protozoonlara etkili ilaç gruplarına duyarlı olması, Amphotericin'e dirençli olması ve hücre çeperinin protozoonlara benzemesi yavaş hareket eden pseudopodlarının olması gibi nedenlerden dolayı günümüzde protozoon olarak kabul edilmektedir (5)**.**

Blastocystis hominis' in sınıflandırmadaki yeri tartışılırken, 1996 yılında yapılan moleküler çalışmalarda SSUrRNA'sının sekanslanması sonucu tek ve çok hücreli protistaların yer aldığı *Stramenopile* grubunun içinde bir protozoon olarak tanımlanmıştır. 1998 yılında ise *Stramenopile*'nin *Chromista* aleminin altında bulunan

Heterokonta bölümüyle identik olduğu tespit edilerek Heterokontid *Chromista* olduğu anlaşılmıştır. 18S rRNA analizi sonucu sınıflandırma son şeklini almıştır (6).

Alem : *Chromista*

Alt alem : *Chromobiota*

Bölüm : *Heterokonta*

Alt şube : *Opalinata*

Sınıf : *Blastocystea*

Takım : *Blastocystida*

Aile : *Blastocystidae*

Cins : *Blastocystis*

Tür : *Blastocystis hominis*

Blastocystis hominis türünün, insanın dışında diğer canlılardan da izole edildiğinin gösterilmesi nedeniyle günümüzde *Blastocystis spp.* adını almaktadır (7)**.**

2.2. MORFOLOJİSİ

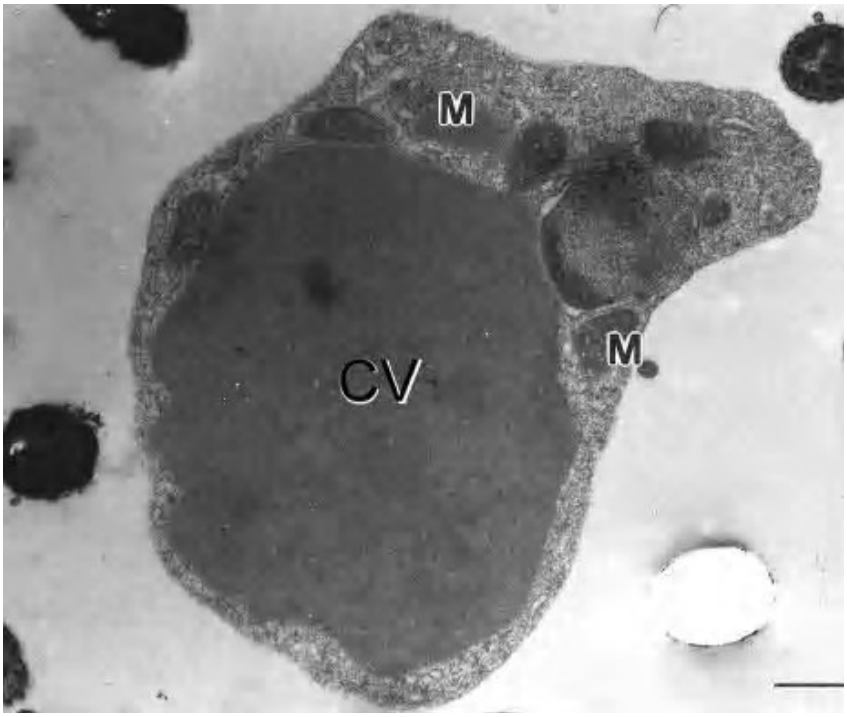
Blastocystis hominis' in, kültür ve direk dışkı incelemeleri sonucu farklı morfolojik tipte altı formuna rastlanmaktadır. Dışkı örneklerinde görülme sıklığına göre sırayla; vakuoler, granüler, multivakuoler ve kist formunun görüldüğü, ameboid formun ise çok nadir görüldüğü; kültürde ise vakuoler ve granüler formun baskın olduğu bilinmektedir (8).

Elektron mikroskobuyla yapılan incelemelerde *B. hominis*' in tüm formlarında elektron opak materyalinin nükleus kenarında kresentrik bant görünümünde yer aldığı görülmektedir. Stoplazmada ise mitokondri, endozom benzeri vakuol, golgi organeli gibi organeller görülmektedir (9).

2.2.1. Vakuoler Form

Rutin tanıda ışık mikroskobuyla aranan ve tanınan formda olan vakuoler form, *B. hominis* için tipik formdur. Daha çok yuvarlak veya hafif düzensiz bir çeperi

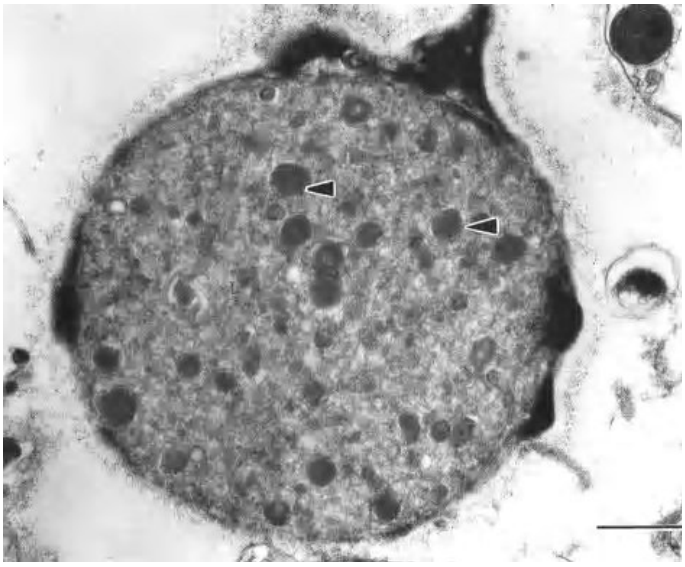
bulunmaktadır. Boyutları ise 2 ile 200 µm arasında oldukça farklı boyutlarda değişkenlik gösterir. Bu form; dışkı örneklerinde yaklaşık olarak 4-15 µm boyutlarında bulunurken, kültür ortamında ise daha geniş çaplı bulunmaktadır (10; 11)**.** Sitoplazma, vakuoler etrafında ince bir bant görünümünde yer alır. Nükleus sayısı 4 kadar ve ışık mikroskobuyla sitoplazma içinde bulunan mitokondriler ve nükleus ayırt edilemez. Vakuolün görevi tam olarak bilinemese de depolama işlevinin olduğu ve üremede rol aldığı düşünülmektedir (5; 11)**.**



Şekil 2.1: İnce periferal sitoplazmik bantla çevrili büyük santral vakuol (CV) içeren vakuoler form (9).

2.2.2. Granüler Form

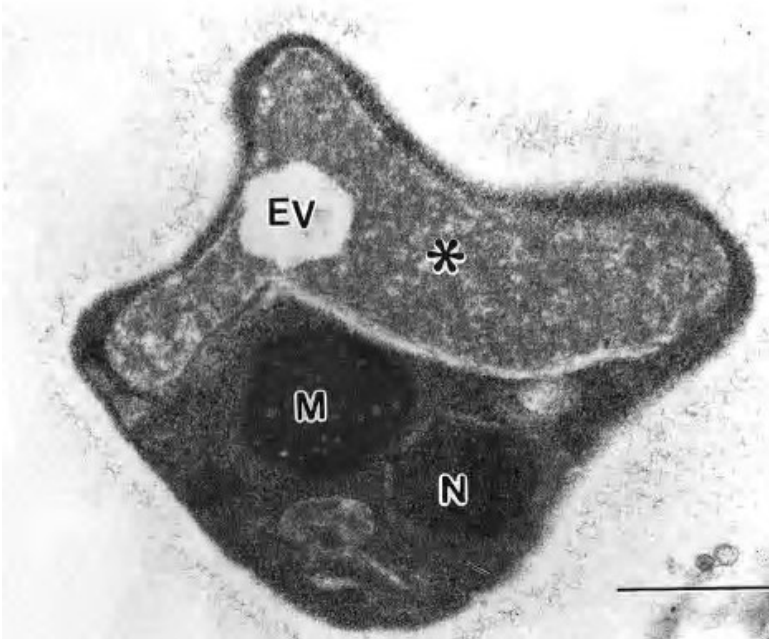
Vakuoler formla morfolojik olarak benzerlik göstermekle beraber santralde görülen vakuolün özelliği farklıdır. Boyutları 6,5-80 µm arasında bulunan granüler formun vakuolünde lipid içeriği yüksek ve çok sayıda da granül tespit edilmiştir (11; 12)**.**



Şekil 2.2: Tüm santral vakuolü kaplayan granüllerle kaplı granüler form (9).

2.2.3. Ameboid Form

Boyutları 3-8 µm olan amoebiform da denilen ameboid formun, psödopodları sayesinde bakterilerle beslendiği düşünülmekte, dışkı ve kültür örneklerinde ise az sayıda rastlanıldığı belirtilmektedir (11; 12).



Şekil 2.3: Santral vakuol ve boş vakuol içeren (EV) irregüler şekilli ameboid form. M: Mitokondri benzeri organel. N: Nükleus (9).

2.2.4. Kist Form

Boyutları 3,7-5,0 μm olan bu formun ışık mikroskobu ile tanınmasının zor olduğu bildirilmektedir. Kalın ve çok katlı bir kist duvarı vardır. Daha detaylı görüntü elde edilen elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda kist duvarı ile hücre duvarı arasında hücre artılarının olduğu tespit edilmiştir. Sitoplazmasında bulunan vakuolün içinde ise glikojen ve lipid bulunmaktadır (5; 11; 12).

2.2.5. Multivakuoler Form

Boyutları 5-8 μm olan multivakuoler form, genellikle taze dışkı örneklerinde görülmektedir. Sitoplazmasında ise çok sayıda küçük vakuoler içermektedir. Multivakuoler form kültür ortamında vakuoler ve granüler forma dönüşebilmekte, kültür ortamında uzun süre bekletildiğinde ise sadece vakuoler forma dönüşmektedir (5; 11).

2.2.6. Avakuoler Form

Yaklaşık 5 μm boyutlarında bulunan bu formun, çok sayıda sulu dışkı yapan veya kolonoskopi yapılan hastalardan izole edildiği bildirilmektedir (5).

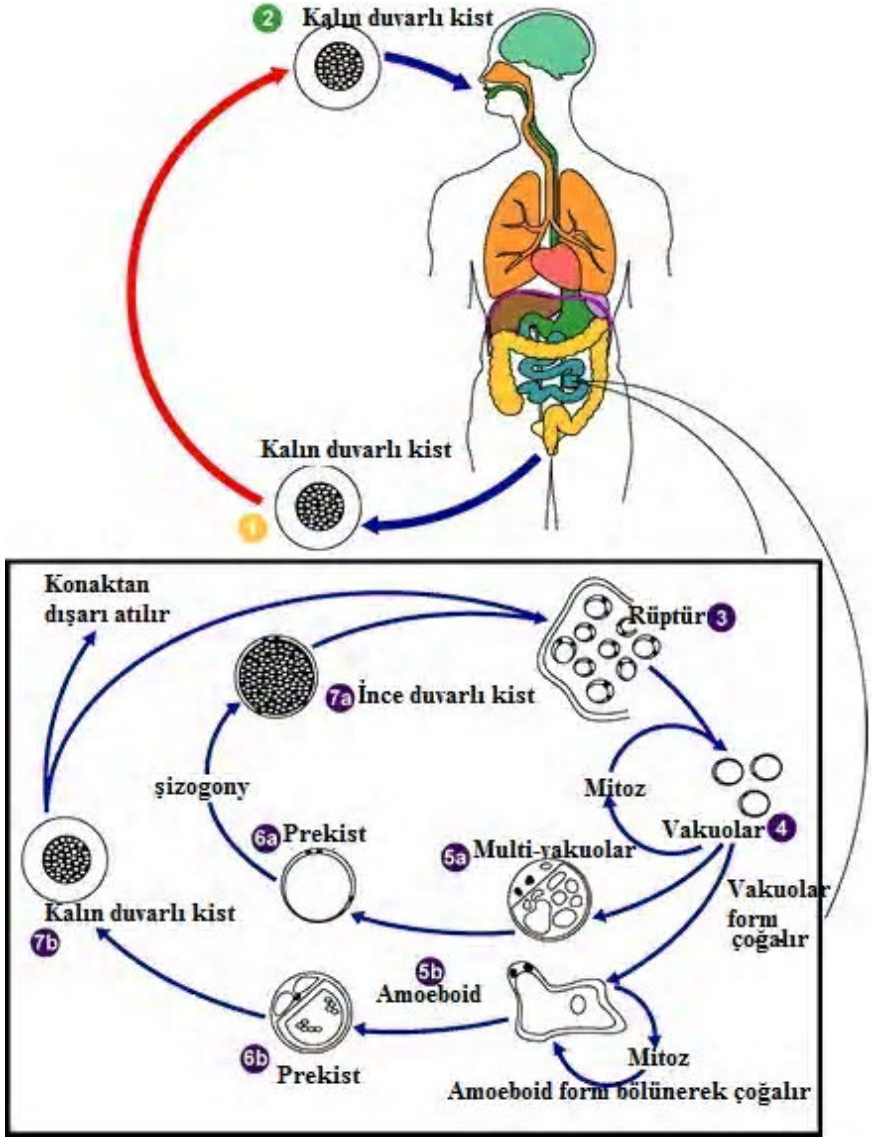
2.3. YAŞAM DÖNGÜSÜ

Tüm hayatı boyunca tek bir konakta yaşaması nedeniyle monoksen bir parazit olarak bilinen *B. hominis*' in yaşam döngüsünün tam olarak nasıl geliştiği bilinmemekte ve çeşitli yaşam döngüleri ortaya atılmaktadır. *B. hominis'* in yaşam döngüsü hakkında az sayıda çalışma olmasından dolayı klasik olarak açıklanan formlar arasındaki dönüşüm tam olarak aydınlatılamamıştır (9).

Işık ve elektron mikroskobuyla gösterilen en iyi üreme şekli ise füzyon/ikiye bölünme olarak tespit edilmiştir. Vakuoler formun multivakuoler formdan vakuollerin birleşmesiyle meydana geldiği gösterilmiş, vakuoler form ise granüler forma dönüşmekte, vakuolün içinde ise yavru vakuollü veya ameboid form meydana gelmekte ve tomurcuklanma ile vakuollü form oluşmaktadır (10; 13).

Avakuoler form ise, bağırsak içerisinde ilerledikçe sitoplazmada bulunan vakuollerin birleştiği düşünülmekte ve multivakuoler forma dönüşmektedir (1). Multivakuoler

hücreler kalın bir yüzeyel tabakayla kaplıdır ve bu kalın tabakanın altında kist duvarı oluşmakta ve kist formu meydana gelmektedir. Kist formunun parazitin enfektif formu olduğu düşünülmekte ve kistlerin taze dışkıdan daha çok beklemiş dışkı örneklerinde görüldüğü anlaşılmaktadır. Sonuç olarak; kist formunun oluşumunun, konaktan çevre koşullarına geçişe verilen bir yanıt olabileceğini göstermektedir (1; 9).



Şekil 2.4: *Blastocystis hominis'* in yaşam döngüsü. İnsan dışkısında bulunan klasik kist formu 6-40 mm arasında değişen büyüklüktedir. 1 Dışkıda bulunan kalın duvarlı kistler 1 bu kistler dış ortamdan, muhtemelen kontamine su ve besinlerle fekal oral yolla bulaşmasından sorumlu olan dönemdir Sindirim kanalının epitel hücrelerini enfekte eder ve aseksüel olarak çoğalır (3, 4). Parazitin vakuoler formu multivakuoler 5a ve ameboid 5bformları meydana gelmektedir. Multivakuoler formlardan da prekistler gelişmektedir.6a Buradan da ince duvarlı kistler oluşur ve 7a otoenfeksiyondan sorumlu olduğu düşünülen ince duvarlı ameboid formlardan prekistler meydana gelir. Prekistlerden şizogonik çoğalma ile kalın duvarlı kistler oluşmaktadır 7b. Kalın duvarlı kistler dışkı ile dışarı atılır 1 (14).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Tür düzeyinde belirtilmediği zaman; kuşlar, sürüngenler, artropodlar ve memeliler gibi çok geniş bir konak populasyonuna sahip olan *Blastocystis spp.* tüm dünyada yaygın olarak bulunan ve epidemiyolojik çalışmaların birçoğunda en sık rastlanılan parazittir (4; 9). Prevalansı ülkeden ülkeye farklılık gösterebildiği gibi aynı ülke içinde de değişebilmektedir. Son yıllarda *B. hominis*'in coğrafi yayılımıyla ilgili çalışmaların artmasıyla birlikte, genel olarak gelişmekte olan ülkelerde parazit, gelişmiş ülkelere oranla daha sık görülmektedir. Bu durumun düşük hijyen koşullarıyla, hayvanlarla temas sonucu ve kontamine olmuş su ve yiyeceklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Blastocystis hominis enfeksiyonlarının halk sağlığı açısından önemi hakkında yeterli bilgi bulunmamasına karşın, en sık görülen gastrointestinal sistem protozoonu olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansının % 60 kadar ulaştığı tahmin edilmektedir (16).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; *Blastocystis*' in en çok görülen parazitler arasında yer aldığı ve aynı zamanda hem erişkin hem de çocuk hastalarda prevalansın yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yabancı uyruklu lise öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada % 32,8 oranında en yüksek rastlanan protozoon olarak saptanmıştır (17). Kayseri Karpuzsekisi havzasında erişkinlerde *B. hominis* % 34,16 ile en sıklıkla görülen parazit olarak rapor edilmiştir. İzmir'de 2003-2004 yılları arasında yapılan çalışmada % 44.04 ile birinci sırada, parazitlerin prevalansı ile ilgili 1999-2009 yılları arasında Köksal ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı bir araştırmada *Blastocystis spp*. % 2,1 olarak belirlenmiş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada ise % 12,2 oranında tespit edilmiştir (18; 19).

Kronik ishalli hastaların % 6.52' sinde *B. hominis* enfeksiyonu tespit edilmiştir (20).

Yakoob ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada IBS' li hastaların % 46' sında, kontrol grubunun ise % 7' sinde *B. hominis* enfeksiyonuna rastlanılmıştır (21).

Ürtikerli hastalarda yapılan bir çalışmada % 11,6 oranında *B. hominis* enfeksiyonuna rastlanılmış ve ürtikerli olgularda etiyolojik olarak protozoonların düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (22).

2.5. BİYOKİMYA VE SİTOKİMYA

Blastocystis hominis' in morfolojik ve sitokimyasal çalışmalarında parazitin hem sitoplazmasında hem de vakuolünde lipid depolayabildiği tespit edilmiştir. Biyokimyasal çalışmalar sonucunda *B. hominis*' in; fosfolipidler, nötral lipidler ve polar lipitlerle hayvan hücrelerine benzer bir lipid profili olduğu belirtilmiş böylece triaçilgliseroller, diaçilgliseroller ve fosfolipidleri sentezleyebildiğini göstermiştir. Santral vakuolde hidrolitik enzim olan asit fosfataz içermediği gösterilmiş, sitokimyasal boyama yöntemleri ile vakuolde ve golgi organelinde alkalin fosfataz tespit edilmiştir (8).

Blastocystis hominis' in kist duvarı kitin adı verilen bir yapıda ve bu kitin yapısı kist duvarının iç tarafında yer aldığı düşünülmektedir. Çünkü parazitin kistleri ışık mikroskobisi ile incelendiğinde kitin boyaları ile boyanmamaktadır (10).

Blastocystis hominis çift zarla çevrili mitokondriye benzer bir organele sahiptir. Bu organelin niteliği ve rolü henüz bilinmemektedir. Hidrogenozom ya da mitozom olarak bilinen anaerobik mitokondrilere benzeyen bu organeller hücre için gerekli enerji üretimini sağlamaktadır. Mitokondri benzeri bu yapıların içeriği incelendiğinde ise, mitokondriyal enzimler olan piruvat dehidrogenaz kompleksi, alfa ketoglutarat dehidrogenaz kompleksi, izositrat dehidrogenaz ve glutamat dehidrogenaz olmasına rağmen sitokromların olmadığı tespit edilmiştir (23; 24).

2.6. PATOGENEZ

İnsan ve diğer canlılarda *Blastocystis'* in neden olduğu hastalık tablosu tanımlanmamıştır. Parazitin gastrointestinal sistem hastalıklarında ancak diğer enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerin eliminasyonu yapıldıktan sonra etken olarak sorumlu tutulacağı belirtilmiştir. Yeterli sayıda olgu-kontrol çalışmalarının yapılmamış olması, olguların seçimi, tümüyle diğer hastalık etkenlerinin araştırılıp belirlenmesinin güç olması nedeniyle bu yaklaşım üzerinde tartışmalar sürmektedir (25).

Blastocystis hominis' in patojenitesi, yakın bir zamana kadar tartışmalı olsa da, son yıllarda yapılan araştırmaların önemli bir bölümü parazitin patojen olduğunu desteklemektedir. *Blastocystis*' in yüzey tabakasının fonksiyonu tam olarak bilinmemesine karşın, elektron mikroskobisi ile yapılan çalışmalarda bakterilerin parazitin yüzey tabakasına yapıştığı gözlenmiştir (2; 26). *B. hominis*' le enfekte hastalarda bağırsak geçirgenliği artmıştır. *Blastocystis*' in kolon mukozasını invaze etmediği fakat ödem ve inflamasyona neden olduğu endoskopi ve biyopsi raporlarıyla bildirilmiştir (2).

Blastocystis hominis' in, başta AIDS olmak üzere, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde uzun süren veya tekrarlayan ishallere neden olduğu bildirilmektedir. Bazı araştırmalarda bağışıklığı baskılanmış olgularda etkenin görülme sıklığında önemli bir değişiklik gözlenmemiş, ancak bu olguların bağışıklığı sağlam kişilere oranla daha sık belirti verdiği gözlenmiştir (26).

Blastocystis türlerinde antijenik ve genetik olarak heterojenitenin gözlenmesi, virulans ve avirulan kökenlerin olabileceğini düşündürmekte ve bu durum *B. hominis'* in dışında farklı *Blastocystis* türlerinin de insanlarda enfeksiyon yapabileceğini olası kılmaktadır (2; 25; 26).

Blastocystis' in patogenezi ile ilgili; toksik ve alerjik reaksiyonlar ortaya çıkarma, epitelyum hücrelerin bariyer fonksiyonlarını bozma ve permeabilite değişkenliği, insan sekretuar lgA' larını proteazları ile parçalama, kolon epitelyum hücrelerinden sitokin salınımı gibi mekanizmalar önerilmektedir (27).

Blastocystis' in kommensal olduğunu belirten araştırmalar olsa da immün yetmezlik, beslenme bozukluğu gibi bazı konak koşullarında bir patojene dönüşmesi, parazitin bir patojen mikroorganizma olarak değerlendirilmesi gerektiğinin bir göstergesidir (25; 27).

2.7. *BLASTOCYSTİS HOMİNİS*' E KARŞI GELİŞEN İMMÜN YANIT

Blastocystis hominis' in neden olduğu enfeksiyonlara karşı konağın göstermiş olduğu immün yanıtın önemli olduğu bilinmektedir. *B. hominis,* immünokompromize hastalarda bağırsak mukozasında önemli patolojik değişikliklere neden olmaktadır.

Parazitin bağırsak mukozasını invaze edip etmediği henüz kanıtlanmamış olsa da; mukoza, submukoza ve kas tabakasında patolojiler oluşturduğu bilinmektedir (28).

İnsanlar parazit tarafından enfekte olduğunda Reaktif Oksijen Radikallerinin (ROS) aktive olmasıyla makrofajlarla birlikte inflamatuvar sistem aktive olur. Makrofaj aktivasyonu sonucu protein hasarı ve DNA kırılmaları meydana gelmektedir (28).

Blastocystis tarafından salgılanan proteazlar, konağın bağırsak epitel hücrelerinden salınan inflamatuvar sitokin IL-8 regülasyonun üretimini başlangıçta azalttığı, daha sonra artırdığını saptamıştır (29).

Ratlarda oluşturulan bir enfeksiyon modelinde bağırsak epitel invazyonu sonrasında doku yıkımından kaynaklı, ratların serumlarında IL-6 ve IL-8 gibi inflamasyon sonrası sitokinlerin arttığı ve bu artışın *Blastocystis spp.*' nin invaziv etkisinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (30).

Blastocystis hominis' in sistein proteaz aktivitesinin insan sekretuar lgA degredasyonuna neden olduğu ve epitel hücrelerde IL-8 yanıtının uyarılmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda *B. hominis*' in yüzey çeperindeki karbonhidrat epitoplarına karşı spesifik lgM tipinde monoklonal antikor yanıtı oluşturduğu araştırmalarla gösterilmiştir. Bu monoklonal antikorlardan bir kısmı parazitin yüzey çeperine özgü iken, bir kısmının da santral cisme bağlanarak başka *Blastocystis* kökenleri ile çapraz reaksiyon verdiği tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak yüzey çeperindeki antijenik yapıların türe spesifik, santral vakuoldeki yapıların ise cinse spesifik olduğu ileri sürülmüştür (31).

2.8. BULAŞ VE BULAŞ YOLLARI

Blastocystis hominis fekal-oral yolla bulaşan bir parazittir. Kültür ortamında en sık karşımıza çıkan ve dışkı materyalinde hastalığın tanısında en sık karşılaşılan form olan vakuoler form, düşük bir enfektif potansiyele sahipken, kist formu enfektif potansiyel taşımaktadır (32).

Gelişmekte olan ülkelerde ve kötü hijyen koşulları olan yerlerde kist formlarının enfeksiyon yaptığı, kist formlarının suya dayanıklı olması bu formun bulaşta önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (4; 10; 25; 32).

Yapılan bir çalışmada farelere oral yoldan verilen kist formu takip edilmiş ve sonrasında kalın bağırsakta az miktarda, çekumda ise bol miktarda parazite rastlanmıştır. Bu da *B. hominis*' in kist formunun enfektif ve bulaşıcı form olduğunu göstermektedir (32).

Moleküler çalışmalar sonucu hayvanlardan izole edilen türlerin insanlardaki türlerle aynı olduğu belirlenmiş ve parazitin bulaşmasında hayvanların rol aldığı görüşü birçok çalışma ile desteklenmektedir. Bulaşın insandan insana, hayvandan hayvana, insandan hayvana ve hayvandan insana geçişler moleküler çalışmalarla gösterilmiştir. Hayvan bakıcılarında % 41 gibi yüksek oranlarda belirlenmesi, *B. hominis*' in zoonotik özellik taşıdığının göstergesi olarak kabul edilmektedir (25; 33).

Blastocystis hominis ile bulaşma, aile bireyleri arasında ve kreşlerde yakın temasla olabildiği gibi homoseksüeller arasında seksüel ilişki ile de olabileceği öngörülmüştür (34).

2.9. KLİNİK BELİRTİLER

Blastocystis hominis' den kaynaklı olduğu düşünülen enfeksiyonlarda semptomlar parazitin kendisine spesifik değildir. En sık karşılaşılan belirtiler arasında abdominal ağrı ve kramplar, ishal, rahatsızlık hissi ve bulantı yer almaktadır. Akut vakalarda fazla miktarda su gibi ishal tarif edilmektedir (34).

Yapılan birçok çalışmada gastrointestinal şikayetlerle birlikte X400 büyütmede her sahada beşten fazla *Blastocystis spp*. görülmesi enfeksiyon olarak kabul edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise saha sayımının semptomlarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Son zamanlarda hızla gelişen moleküler yöntemler ile birlikte alttür ile semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmalara ilgi yoğunlaşmıştır (35). *Blastocystis* saptanmış birçok olguda hiçbir yakınma yokken bazı hastalarda ishal, karın ağrısı, şişkinlik, bulantı, kusma, iştahsızlık bazen de konstipasyon saptanmıştır (36). Bazı olgularda ise ateş, eozinofili, hepatomegali, splenomegali, rektal kanama, deri döküntüleri ve kaşıntıya rastlanıldığı bildirilmektedir (37).

Hameed ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada belirtiler; ishal, karın ağrısı ve kabızlık olarak tespit edilirken, Qadri ve ark. yaptığı bir başka çalışmada 239 hastada yapılan bir çalışmada klinik belirtiler sırasıyla; karın ağrısı, kabızlık, ishal, ishal ve kabızlık, kusma, yorgunluk, anoreksi, bulantı, baş ağrısı, gıda intoleransı, depresyon ve gaz gibi şikayetler gözlenmiştir (38; 39).

Umman'da yapılan bir araştırmaya göre 21 yaşında bir hastaya yapılan kemik iliği transplantasyonu sonrası karın ağrısı, kanlı dışkılama ve ilerleyen zamanlarda sulu dışkılama gözlenmiştir. Yapılan mikroskobik inceleme sonrası bol miktarda *Blastocystis spp.*' ye rastlanılmıştır (40).

Giacometti ve arkadaşlarının 388 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada; irritabl kolon sendromu olan hastalarda *B. hominis* görülme sıklığı anlamlı bir artış göstermiştir (41).

Blastocystis hominis enfeksiyonu ile ilgili diğer belirtiler ise; dışkıda lökositlerin varlığı, deri döküntüleri ve ürtikerdir. Bazı helmintler ve *G. intestinalis*'in yanı sıra *Blastocystis* türlerinin de ürtikerle neden olduğuna yönelik çalışmalar bulunmakta ve parazitin tedavisiyle birlikte ürtikerin semptomları gerilemektedir (9).

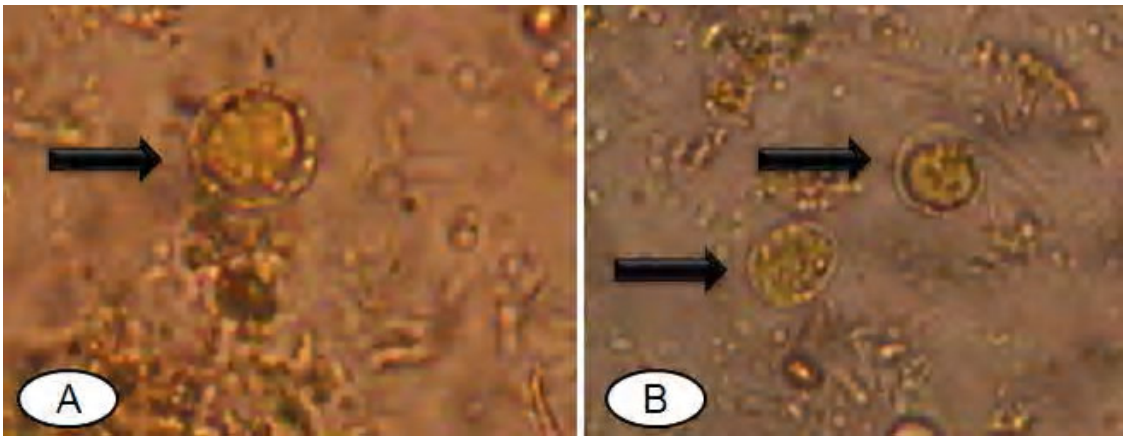
Gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda *B. hominis*' e rastlanmasının bu parazitin patojen olabileceği ve *B. hominis'* in sadece belli yaşam evrelerinin insanlarda hastalık yapıyor olabilmesinin de mümkün olduğu ifade edilmiştir. Konakta immün baskılanma semptomların ortaya çıkma olasılığını arttırdığı için bazı araştırmacılar konağın genel sağlık durumunun semptomları belirlediğini düşünmektedir. Kontrolsüz Diabetes Mellitus, lösemi, AIDS ve immün yetmezlik durumu olan hastalarda semptomlu ve semptomsuz *B. hominis* enfeksiyonlarını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (10).

2.10. TANI YÖNTEMLERİ

2.10.1. Mikroskobik Tanı

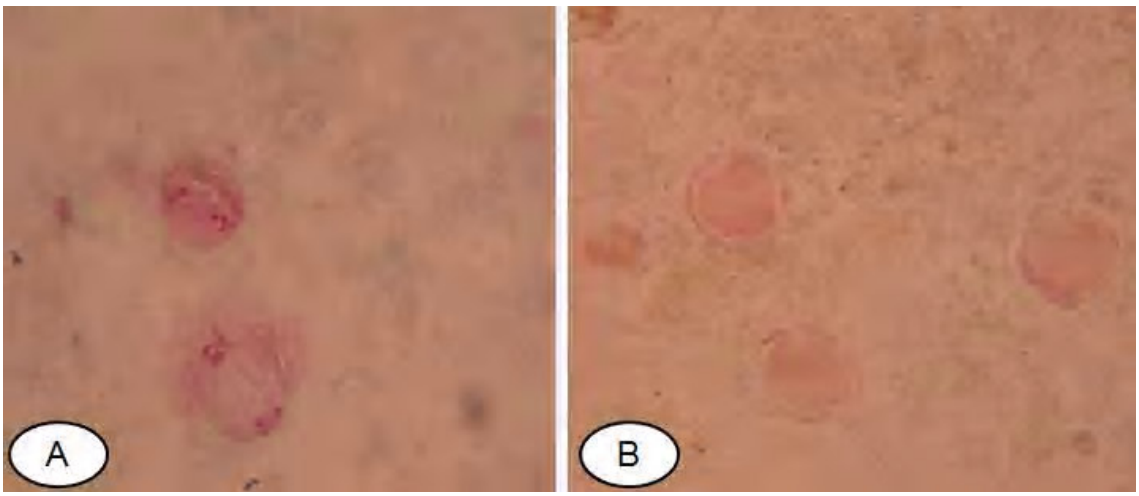
Blastocystis hominis' in tanısı genellikle stero ışık mikroskobunda vakuoler ve granüler formun görülmesiyle konulmaktadır. Dışkı materyalinin incelenmesinde genelde X40 büyütmede bir mikroskop sahasında beşten fazla sayıda parazit görülmesi patojen olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalara göre sayı ve semptomlar arasında ilişkinin olmadığı düşünülmektedir (8; 42).

Işık mikroskobunda tanı konulurken birçok zorlukla karşılaşılmaktadır. Bu zorluklardan birincisi, klinisyenlerin parazitin hastalık etkeni olabileceğini düşünmemesidir. Bir diğer zorluk ise; polimorfik yapısı nedeniyle *B. hominis*' in lökositlerle, mantarlarla, *Cryptosporidium spp.* ve özellikle *Entomoeba histolytica*, *Entomoeba hartmanni*, *Endolimax nana*, *Cyclospora spp*. ve yağ globülleri ile karıştırılmasıdır. Ayrıca, kist formlarının çok küçük olması da tanıda zorluklara neden olduğu düşünülmektedir (43).



Şekil 2.5: *Blastocystis* kistlerinin Nativ-Lugol preparat görüntüsü (40X büyütme) A,B: kist form (2)**.**

Blastocystis hominis' in rutin tanısında dışkı örneklerinden, serum fizyolojik ve iyodinli boya ile hazırlanan preparatlar incelenmektedir. Nativ-lugol yönteminin yanı sıra tanıda trikrom, demirli hemotoksilen, Giemsa, Gram ve Wright gibi boyalarda kullanılmaktadır. Bu kalıcı boyama yöntemlerinin hepsi de tanıda başarılı olmasına rağmen trikrom boyama yöntemi tanıda ön plana çıkmaktadır (8; 9; 35).



Şekil 2.6: *Blastocystis* trikrom boyama preparat görüntüsü (100X büyütme) A: granüler form, B: vakuoler form (2)**.**

Blastocystis hominis' in büyüklüğü 6mm ile 40 mm arasında değişebilmekte ve bulaşa neden olan kist formları ise 3-5 mm civarındadır. Kist formların küçük boyutlarda olması tanıda sorunlara neden olmaktadır. Transmisyon elektron mikroskobisi atipik *B. hominis* kistlerini ayırt etmede kullanılmaktadır. Ancak elektron mikroskobisi kullanım alanlarının kısıtlılığı ve maliyeti nedeniyle rutin tanıdan daha çok araştırma amacıyla kullanılmaktadır (44).

2.10.2. İmmünolojik Tanı Yöntemleri

Blastocystis hominis' in immünolojik tanısında serolojik yöntemlerin genellikle araştırma amacıyla kullanıldığı ve çok sınırlı başarı elde edildiği bildirilmiştir (8).

İmmunglobülin A (lgA) ve immunglobülin G (lgG) düzeylerini tespit etmekte kullanılan ELISA ve IFA çalışmalarında *B. hominis* enfeksiyonu geçiren hastalarda lgG titrelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre insanları enfekte eden alt türler belirlenerek elde edilecek olan monoklonal antikorların, antijen belirleme çalışmalarında yararlı olabileceği düşünülmüştür (9).

Zierdt ve arkadaşları tavşan antiserumları hazırlayarak IFA yöntemiyle vakuoler, granüler ve ameboid formlarını üzerinde immunfloresan boyanın başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir (45).

2.10.3. Moleküler Tanı Yöntemleri

Dışkı örneklerinde de birçok inhibitör bulunduğu ve bu nedenle dışkıda Polimer Zincir Reaksiyon (PCR) ile mikroorganizma ekstraksiyonunda zorluklar olduğu bildirilmektedir (46; 47; 48). Örneğin; dışkıdan *H. pylori* DNA' sının taranması esasına dayalı yapılan çalışmalarda başarı % 25-100 arasında değişmektedir. Bu başarı aralığının bu kadar geniş olmasının dışkıda bulunan inhibitörlerin varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (46).

Blastocystis izolatları arasında genetik çeşitlilik olduğu bilinmekte ve PCR tabanlı yapılan işlemlerde alttür tayini, filogenetik analizler ve sınıflama için önemli olduğu bildirilmektedir (47; 48). Örneğin; dışkıdan *H. pylori* DNA' sının taranması esasına dayalı yapılan çalışmalarda başarı % 25-100 arasında değişmektedir. Bu başarı

aralığının bu kadar geniş olması da dışkıda bulunan inhibitörlerin varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (48).

Blastocystis izolatları arasında genetik çeşitlilik olduğu bilinmekte ve PCR tabanlı yapılan işlemlerde alttür tayini, filogenetik analizler ve sınıflama için önemli olduğu bildirilmektedir (49).

Blastocystis' in moleküler yöntemlerle araştırılması için kullanılacak olan DNA materyali birçok farklı yöntemle elde edilmektedir. Yoshikawa ve arkadaşları asparajin içeren Ringer's solüsyonunda ürettikleri parazitlerin DNAzol ile DNA'sını elde ederken, bazı araştırmacılar direkt dışkıdan hazır kitler kullanarak parazitin DNA' sını elde etmişlerdir (49; 50; 51). Aynı zamanlarda PCR için kullanılan ısı döngü programları, primerlerde yapılan çalışmalarda değişiklik göstermektedir (52).

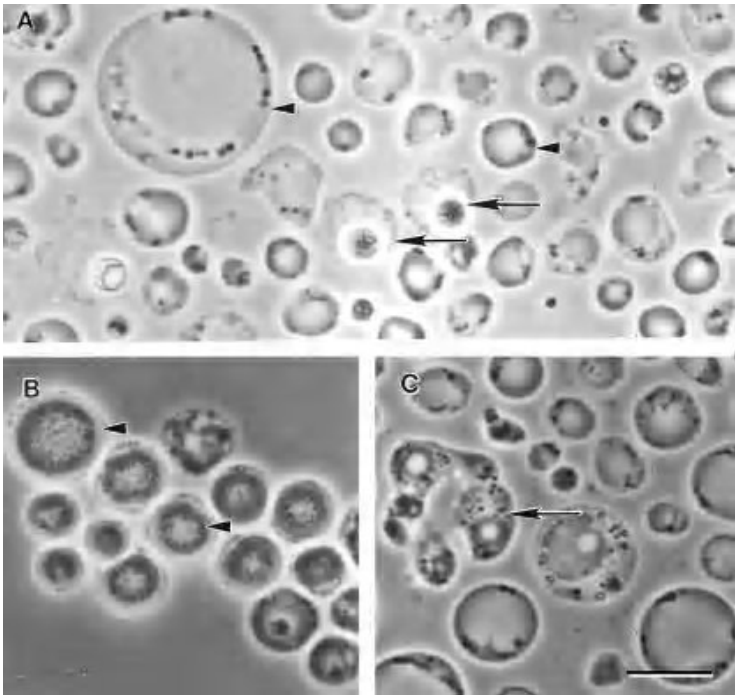
Blastocystis' in tanısında moleküler epidemiyoloji çalışmaları için son derece hassas yöntemler gerekmektedir. RFLP, DNA dizi analizi, pirosekanslama, SSU rDNA, SSU rRNA, suptiplere özgü STS primerleri ile yapılan PCR yöntemleri *Blastocystis*' in moleküler çalışmalarında kullanılmaktadır (53; 54).

Şakalar ve arkadaşları *Blastocystis sp*. izolatından PCR yöntemi ile SSU rDNA genini elde etmiş ve pJET 1,2 pazmidine klonlamıştır. Türkiye'de ilk kez yapılan bu çalışmada, DNA dizi analizi ile filogenetik analiz yapılarak *Blastocystis sp*. suptip 3 tespit edilmiştir. Bu çalışma ile tiplendirme çalışmalarında DNA dizi analizlerinde gen spesifik primerler yerine genin klonlanarak plazmit spesifik primerlerle DNA dizi analizi yapılabileceği gösterilmiştir (55).

2.10.4. Kültür Yöntemi

Blastocystis hominis anaerob bir parazittir ve kültürde üreyebilmesi için 37 ^{0}C ve anaerobik bir ortam gerekmektedir. *B. hominis*' in üreyebilmesi için birçok kültür ortamı hazırlanmıştır. Bunlar; Boeck ve Drbohlav'ın yoğunlaştırılmış besiyeri, Ringer solüsyonu + % 20 insan serumu + Streptomisin sülfatla oluşan besiyeri, Diamond's triptikaz serum monofazik besiyeri, Minimal essential medium (MEM) + % 10 at serumlu besiyeri, % 10 at serumlu % 0,05 asparjinli Ringer solüsyonu ile oluşturulan besiyerleridir (56).

Aksenik kültürler biyokimyasal ve moleküler çalışmalar için önemlidir. Ancak bazı izolatların bakteri olmaksızın canlılıklarını sürdürülemediği de belirtilmiştir (9; 12).



Şekil 2.7: *Blastocystis* spp. subtip 4, faz kontrast mikroskobisi. (A): İnvitro aksenik kültürde farklı boyutlarda görülen vakuoler formlar ve okla gösterilen fekal kist formları (B): Granüler formlar, santral vakuolle birlikte belirgin granüler inklüzyonlar mevcut. (C): Kültürde psödopod benzeri sitoplazmik uzantılar gösteren ameboid formlar (9).

İn vitro kültür yöntemi, dışkıda kistlerin sayıca az olması ve tespitinin zor olduğu durumlarda tanı için önem teşkil etmektedir. Ayrıca in vitro kültür yöntemi *Blastocystis*' in sitopatik etkileri, patogenezi, parazitin ilaç direnci, antiparaziter ilaçların değerlendirilmesinde ve ilaç tedavisinin araştırılması gibi birçok çalışma alanında kullanılmaktadır (14).

2.11. TEDAVİ VE KORUNMA

Blastocystis hominis ile enfekte kişilerin tedavisi tartışmalıdır. Çünkü parazitin kesinleşmemiş patogenezi ve hastalığın kendisini sınırlayıcı olmasından kaynaklanmaktadır. Tedavi önerildiğinde ise metronidazolün iyi bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiş, parazitin eradikasyonu için metronidazol ve iyodokinol başarılı bulunmuş ve semptomları hafiflettiği belirtilmiştir (14; 57).

Tedavide; furazolidon, kinakrin, ornidazol, tinidazol, trimetoprim-sulfametoksazol, kotrimoksazol ve ketokonazol gibi ilaçlarda orta veya çok etkili düzeyde ilaçlar olduğu bildirilmiştir (10).

Blastocystis hominis' in in vitro kültürü ve antiprotozoal ilaçların etkilerinin araştırılması ile ilgili yapılan bir araştırmada en etkili ilaçların ornidazol ve metronidazol olduğu ve bunları sırayla azitromisin, itrakonazol ve TMP-SMX' in izlediği saptanmıştır (14).

Blastocystis hominis' in fekal oral yolla bulaşan bir parazit olduğu bilinmekte ve hijyen koşullarının sağlanması çevrenin ve de besinlerin fekal bulaşının engellenmesi, aynı zamanda zoonotik bir özellik taşımasından dolayı da hayvanlarla sık temasta bulunanların bu konuda eğitilmeleri korunmada etkili olacaktır. *B. hominis*' in dış ortamdaki yaşam süresi hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda vakuoler ve granüler formlarının havaya ve kuruluğa karşı hassa olduğu bu nedenden dolayı da enfektif bir özellik taşımayacağı fakat kist formlarının dış ortama daha dayanıklı olduğu bildirilmiştir (5).

Blastocystis hominis' in kist formunun oda ısısında suda 29 gün, + 4 ^{0}C' de 14 güne kadar canlı kalabildiği bildirilmiştir. Parazitin kist formunun içme sularının klorlanmasına karşıda dirençli olduğu, dondurulduğu zaman ve 40-50 ^{0}C' de ısıtıldıklarında, kurutulduklarında ve deterjana maruz kaldıklarında hızlı bir şekilde canlılıklarını kaybettiği saptanmıştır (58).

Blastocystis hominis enfeksiyonunun ortaya çıkmasının; konağın karakteristik özellikleri, var olan diğer organizmalarla etkileşimi ve mikro çevredeki fiziksel faktörler gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Olası patojenite mekanizmalarının belirlemedeki yetersizlikler, enfekte kişilerdeki belirti ve bulguların tek sebebi olarak *B. hominis*'in sorumlu olmasını engellemektedir (25).

2.12. PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) günümüzde tüm dünyada en sık kullanılan, mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzomidazol türevi ilaçlardır. Bu ilaçlar midenin apikal yüzeyindeki asit sekresyonunu sağlayan pariyetal hücrelerdeki H^+-K^+-ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanmaktadır. Etkinlikleri histamin H_2- reseptör blokörlerinden daha yüksektir ve asit salgısını onlara göre farklı bir mekanizmayla bloke etmektedir. Bu grupta halen tıbbi amaçlı kullanıma girmiş olan beş ilaç bulunmaktadır. Bunlar omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebeprazol ve esomeprazoldur. Bu ilaçlar ağız ve intravenöz (IV) yolla uygulanır (59; 60; 61).

2.12.1. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Proton pompası adı verilen ve K^+ ile stimüle edilen adı geçen ATPaz, hücre içinde karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu meydana gelen H^+'yi mide lümenine pompalanmaktadır. Omeprazol ve diğer benzoimidazol türevi ilaçlar zayıf baz niteliğinde maddelerdir. Paryetal hücre sekresyonlarının düşük pH'li ortamında, iyon tuzağı mekanizmasıyla konsantre olmaktadır. Pariyetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif şekillerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak geri dönüşümsüz inhibisyon yaparlar. Asit salgılanmasının yeniden başlaması ancak yeni pompa molekülü sentezi ile mümkün olmaktadır. Uzun bir etki yaptıkları için günde tek doz alınırlar. İyon tuzağı olayı, bu ilaçların K^+ H^+ -ATPaz için gösterdiği selektiviteye neden olmaktadır (62).

Bütün benzoimidazol türevleri yapısal olarak birbirlerine benzese de aktivasyon mekanizmaları tamamen birbirinden farklı olmaktadır (63).

Proton pompa inhibitörleri inaktif ön ilaç olarak bulunmakta ve bu ilaçlar gastrik lümende hızlı yıkımdan korunmak için aside dirençli enterik kaplı formülleri mevcuttur. Mideden alkali özellikte olan ince bağırsağa geçtiğinde enterik kaplı ilaç çözünmekte ve absorbe edilmektedir. Bu ön ilaçlar zayıf lipofiliktir ve bu yüzden lipid nembrandan asidik kompartmanlara diffüze olmaktadır. Böylece pariyetal hücre kanaliküllerinde 1000 katın üzerinde konsantrasyona ulaşmaktadır (62; 63).

Bu ilaçların biyoyararlanımını yiyecekler yaklaşık % 50 oranında azalmaktadır ve bu yüzden de yemekten bir saat önce, aç iken kullanılmalıdır.

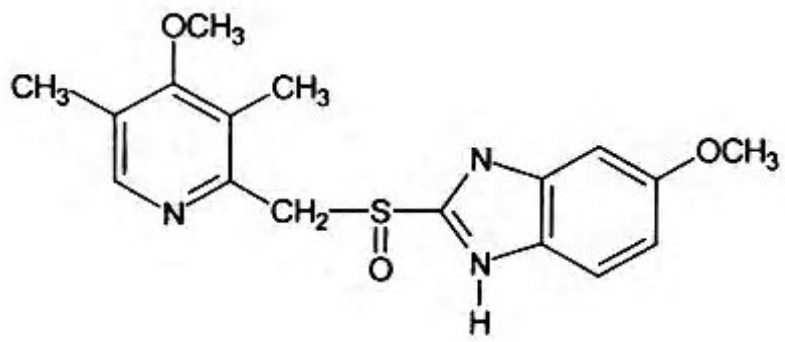
Proton pompa inhibitörleri hızla ilk geçişe uğradıktan sonra sistemik hepatik metabolizma ve ihmal edilebilir renal klirense sahiptir. Renal yetmezliği veya hafif karaciğer hastalığı olanlarda doz azaltmaya gerek duyulmamaktadır. Fakat ciddi karaciğer bozukluğu olanlarda düşünülmelidir. Diğer proton pompaları tüm vücutta bulunmasına rağmen H^+/K^+ -ATPaz sadece paryetal hücrelerde bulunur ve diğer H^+ transport enzimlerinden yapısal ve fonksiyonel olarak farklılık göstermektedir (63; 64; 65).

2.12.2. Başlıca Kullanım Alanları

Mide ve duodenumda *H. pylori* ile birlikte olan veya olmayan mide ve duedonum ülserinin tedavisinde, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlara bağlı mide ve duedonum ülserlerinin önlenmesi ve tedavisinde, gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde, ülser dışı dispepsi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu hastalıklarında kullanılmaktadır (62).

2.12.3. Omeprazol

Tedaviye ilk giren benzoimidazol türevi PPI ilaçtır. Ağız yoluyla alındığında biyoyararlanımı formülasyonun türüne göre ileri derecede değişmektedir. Klasik tablet veya kapsül şeklinde verildiğinde midede açığa çıkan ve mide suyunun asit ortamında aktive edilen omeprazol mukozanın mukusundaki ve besinler içindeki proteinlerin sulfhidril gruplarına bağlanır ve biyoyararlanımı çok düşük olmaktadır. Bu nedenle bağırsakta açılan kaplamalı kapsül şeklinde verilir. Bu şekilde verildiğinde etki yeri olan paryetal hücrelere doğrudan doğruya değil, bağırsaktan absorbe edildikten sonra kan dolaşımı ile ulaşarak biyoyararlanımı daha hızlı olmaktadır. Besinlerle alındığı zaman ilacın absorpsiyonu gecikir, fakat absorpsiyon derecesi pek değişmemektedir (63).



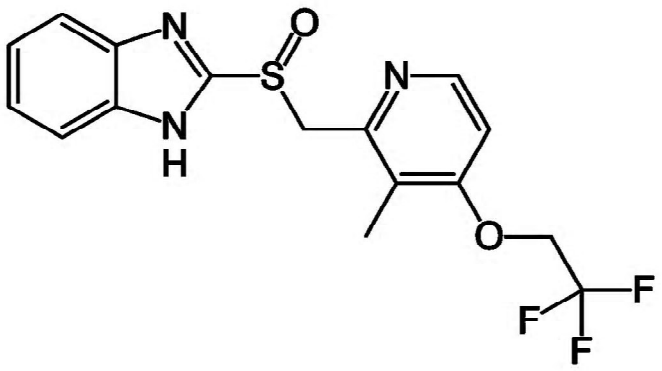
Şekil 2.8: Omeprazolün yapısal formülü (66).

Karaciğerde, esas olarak CYP2C19 (Smephenytoin 4-hidroksilaz) enzimi tarafından metabolize olduğu ve bu enzim polimorfizm gösterdiği bilinmektedir. Yarılanma 0,5-1,5 saat gibi kısa bir süredir (62; 65).

Omeprazol; bizmut, kafein, diazepam, karbamazepin, digoksin, mephenitoin, metotrexate, nifedipine, fenitoin ve warfarini içeren geniş bir ilaç sınıfının absorpsiyon, metabolizma ve/veya salgılanmasını değiştirmektedir (66).

2.12.4. Lansoprazol

Yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili yönünden omeprazole benzemektedir. Karaciğerde metabolize edilir ve yarılanma ömrü omeprazolden uzundur ve 2 saattir. Asidik ortamda AG-2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve mide mukozasında birikerek peptik ülsere karşı omeprazol için belirtilen sürede ve dozda kullanılmaktadır. *H. pylori*' nin mide mukozasında çoğalmasını ve bakterinin üreaz etkinliğini azaltmaktadır. Üreaz, bu bakterinin ürettiği üreden amonyak oluşturarak ülserojenik etkinliğe katkıda bulunur (62).

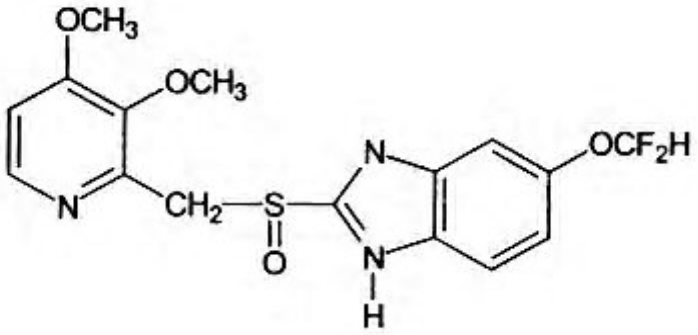


Şekil 2.9: Lansoprazolün yapısal formülü (66).

Yan etkileri omeprazol için belirtilen yan etkilere benzerdir ve ilaçlarla etkileşim potansiyeli daha düşüktür (62; 63; 65).

2.12.5. Pantoprazol

Özellikleri bakımından omeprazole benzer özellikte olan ilaç, oral alımdan sonra hızla absorbe olur ve yarılanma ömrü 0,9-1,9 saattir. % 98 gibi yüksek bir oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır.



Şekil 2.10: Pantoprazolün yapısal formülü

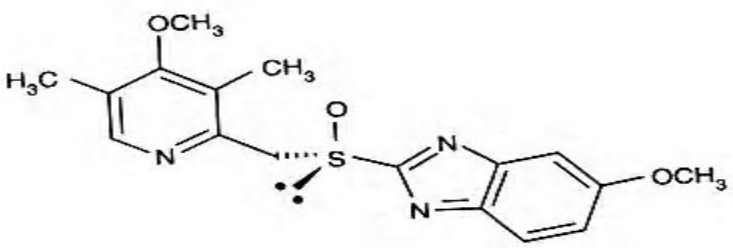
Pantoprazol, hepatik metabolizma yoluyla sülfat konjugasyonunun takip ettiği P450'ye bağlı oksidasyona uğrayarak eliminasyonu yüksek oranda böbrekte gerçekleştirmekte ve % 80 oranında idrarla, kalan kısmı dışkı ve safra yoluyla atılmaktadır (67).

Pantoprazol; teofilin, fenitoin, warfarin, diazepam, metoprolol, etanol ve karbamazepin ile önemli bir etkileşimi bulunmamakta ve bütün proton pompa inhibitörleri gibi gastrik

asit azalması sonucu, ketokonazol ve intrakonazol absorbsiyonunu azaltmaktadır (66; 67).

2.12.6. Esomeprazol

Esomeprazol, omeprazol 'un S-izomeri olan yeni bir proton pompa inhibitörüdür (66; 68).



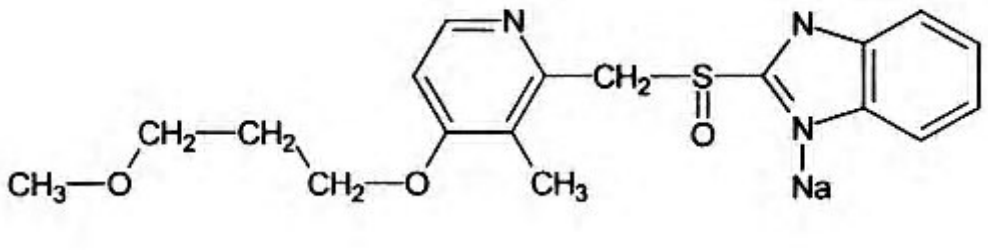
Şekil 2.11: Esomeprazolün yapısal formülü (66).

Esomeprazol, yemeklerden 1 saat önce oral alımdan sonra hızla emilmektedir. Plazma proteinlerine yüksek bir oranda bağlanarak Sitokrom P450 sistemi ile tamamen metabolize olmaktadır. Oral olarak alınan ilacın büyük bir bölümü metabolitler olarak idrardan atılırken geriye kalanı dışkıyla atılmaktadır. Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Emziren annelerde ya tedavinin ya da emzirmenin sonlandırılması gerekmektedir (62; 69; 70).

Esomeprazol diğer ilaçlarla klinik olarak belirgin bir etkileşme yol açmaz, fakat biyoyararlanımları için gastrik pH' nin önemli olduğu ilaçlar esomeprazol ile alındığında absorbsiyonları etkilenmektedir (62; 65; 66; 69; 70).

2.12.7. Rabeprazol

Rabeprazol, yeni üretilen bir proton pompa inhibitörüdür. H^+ K^+ - ATPaz enzim inhibisyonu ile mide asit salgısını azaltan benzimidazollere ait bir moleküldür (71).



Şekil 2.12: Rabeprazolün yapısal formülü (71).

Rabeprazol, oral alım sonrası hızla emilir ve % 95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanan ilaç konsantrasyonu linear olarak artmaktadır. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olur. Alınan ilaç dozunun % 90' ı idrarla kalanı ise dışkıyla atılmaktadır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek yok iken, karaciğer yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda doz ayarlanmasına gerek vardır. Hamilelere ve emziren annelere verilmemelidir

Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan teofilin, fenitoin, warfarin ve diazepam gibi ilaçlarla etkileşimi saptanmamıştır. Rabeprazol, ketakonazol absorbsiyonunu azaltmaktadır (72).

2.12.8. Yan Etkileri

Proton pompa inhibitörlerinin kısa dönem (< 12 hafta) yan etkileri bütün ilaç gruplarında aynı ve en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, ishal, bulantı, karında şişlik, abdominal ağrı, konstipasyon ve baş dönmesidir. Bu yan etkiler % 1' den fazla fakat % 5'den azdır. Yan etkiler genelde hafif ve kendiliğinden geçmektedir. Doza veya yaşa bağlı değildir. Daha az görülen yan etkileri ise % 1' den daha az bir insidansa sahip kardiovasküler etkiler (taşikardi, angına, çarpıntı), muskuloskeletal etkiler ve solunumsal etkilerdir.

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanımı sonucunda meydana gelen yan etkileri arasında; *Clostridium difficile'* le ilişkili ishaller, toplum kökenli pnömoniler, kemik kırıkları, Hipomagnezemi, hipokalsemi, intestinal metoplazilere neden olmaktadır (60; 62).

Uzun süre asit supresyonunda potansiyel endişe, normal seviyeye tedavi kesildikten yaklaşık 7 gün sonra dönen yükselmiş serum gastrin düzeyidir. Deney hayvanları üzerinde yapılan bir araştırmaya göre yükselmiş serum gastrin düzeyi hipergastrinemi, gastrik karsinoid polipler veya gastrik veya kolon kanser gelişimine neden olan gastrik hücre hiperplazisi olduğu bildirilmiştir (60; 73).

2.12.9. İlaç Etkileşimleri

Aside bağlı hastalıklar genelde uzun dönem tedavi gerektiren kronik tablolardır. Hastalar PPİ'lerini kullanırken aynı zamanda diğer ilaç tedavilerinde almaktadırlar. PPI'ların hepatik metabolizmaları ve hepatik enzim üzerine etkilerinde farklılıklar bulunmakta ve bu farklılıklar, farmakokinetik ilaç etkileşimleri ile klinik potansiyelinde önemlidir (64).

Proton pompa inhibitörleri mide pH 'sının artmasına neden olan önemli ajanlardır. Böylelikle zayıf asit ve baz yapısındaki ilaçların absorbsiyonunu değiştirebilirler. Griseofulvin, ketokonazol, intrakonazol, demir preparatları, vitamin B_{12}, sefpodoksim, enoksasin gibi zayıf baz ve aside ihtiyacı olan ilaçların emilimini azaltmaktadır (62; 64; 74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran, son 1 ay içerisinde düzenli olarak PPI kullanımı sorgulanan hastaların dışkı örnekleri alınmıştır. Ayrıca hiç proton pompa kullanımı olmayan ve protozoon ve helmintlerin klinik belirti ve bulguları olmayan fakat başka bir şikayet ile aynı polikliniğe başvurmuş ve kontrol grubu olarak hiç polikliniğe başvurmamış sağlıklı bireylerden alınan dışkı örnekleri laboratuvarımızda incelemeye alınmıştır. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi insan etik kurulundan etik onay alınmıştır

3.1. Hasta Grubu I

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Polikliniğine Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında gastrointestinal şikayetlerle başvuran ve en az 1 ay öncesinden proton pompa inhibitörü kullanımı olan 100 hasta, hasta grubu I olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Hasta Grubu II

Yine Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Polikliniğine Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında gastrointestinal şikayetlerle başvuran ve proton pompa inhibitörü kullanmayan, aynı zamanda paraziter enfeksiyonların semptom ve bulguları ile ilgili şikayeti olmayan hastalar hasta grubu II olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3 Kontrol Grubu

Kontrol grubu en az üç aydır gastrointestinal şikayetlerle hastaneye başvurmamış ve proton pompa inhibitörü kullanmayan 100 kişiden oluşturulmuştur. Kontrol grubundan alınan dışkı örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında incelenmiştir.

3.4. Örneklerin Temini ve İncelenmesi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalara dışkı örneği vermeleri için uygun örnek kapları verilmiştir. Hastalara evden getirilen dışkı örneklerinin kabul edilmeyeceği, hastanede verdikleri örneklerin de hemen laboratuvara teslim edilmesi gerektiği aksi takdirde zaman kaybı nedeniyle incelemenin yanlış negatif sonuçlar verebileceği anlatılmıştır. Laboratuvara teslim edilen tüm dışkı örneklerinden bekletilmeden uygun preparatlar hazırlanarak nativ-lugol yöntemiyle incelemeleri yapılmıştır.

3.5. Mikroskobik İnceleme

3.5.1. Direkt Bakı (Nativ Yöntemi)

Bir lam üzerine hastanın protokol numarası yazıldıktan sonra, bir damla % 0,9 sodyum klorür solüsyonu ile uygun miktarda dışkı örneği dikkatlice karıştırılıp ve üzerine lamel kapatılarak X40 büyütmeli stero ışık mikroskobunda ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

3.5.2. Lugol Yöntemi

Lugol boyama yöntemiyle, *B. hominis'* in formlarının içyapılarının ayrıntılı olarak görülmesi ve birbirinden ayırt edilmesi sağlanır. 1 gr potasyum iyodür 100 ml distile su içerisinde çözdürülmüş, doymuş solüsyon elde edilinceye kadar 1,5 gr iyot kristali eklenmiş ve solüsyon koyu renkli bir şişede saklanmıştır. İncelenmesi için uygun miktarda dışkı ile 1 damla lügol solüsyonu, temiz bir lam üzerinde karıştırılarak üzerine temiz bir lamel kapatılıp X40 büyütmeli stero ışık mikroskobunda ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda; araştırma gruplarının sosyo demografik özellikleri tanımlanıp, *B. hominis* ile arasındaki ilişki ve SPSS 21.0v programında Ki-kare testiyle, sosyo demografik değişkenler ve PPI kullanımı ile *B. hominis'* in görülme sıklığı regresyon analizine tabi tutulmuştur. Araştırmaya alınan gruplardan; PPI kullananların yaş ortalaması ± 46 standart sapması 14,5, PPI kullanmayan grubun yaş ortalaması ± 44,3 standart sapması14,1 ve kontrol grubunun yaş ortalaması ± 38,3 standart sapması ise 11,8' dir.

Sosyo demografik değişkenler ile araştırma grupları arasındaki ilişki incelendiğinde; PPI kullananların % 41' i 33-48, % 26' sı 49-64 yaş grubunda, PPI kullanmayanların % 40' ı 33-48, % 29' u 49-64 yaş grubunda, kontrol grubun ise % 45' i 17-32, % 38' i 33-48 yaş grubundadır. PPI kullan grubun % 57' si, PPI kullanmayanların % 54' ü, kontrol grubunun ise % 50' si erkektir. Gruplar eğitim düzeylerine göre incelendiğinde; PPI kullananların % 40' ı lise, % 33' ü ilköğretim, % 27' si üniversite mezunu, PPI kullanmayanların % 45' i üniversite, % 29' u lise ve % 26' sı ilköğretim mezunu ve kontrol grubunun % 55' i üniversite, % 32' si lise ve % 13' ü ilköğretim mezunundur. Araştırma grupları ile mesleki statüleri arasındaki ilişki incelendiğinde; PPI kullanan grubun % 34' ünü ev hanımları, % 23' ünü memurlar; PPI kullanmayan grubun % 34' ünü memurlar, % 23' ünü emekliler ve kontrol grubunun ise % 56' sını memurlar ve % 12' sini işçiler oluşturmaktadır. Araştırma grupları aylık gelir durumuna göre incelendiğinde; PPI kullan grubun % 39' unu 860 TL nin altında aylık gelir düzeyi olan bireyler oluştururken, % 37' sini 860-1720 TL aylık geliri olan bireyler, % 24' ünü de

1721 TL ve daha fazla aylık gelir düzeyi olan bireyler oluşturmaktadır. PPI kullanmayan grubun % 36' sını 860 TL nin altında aylık gelir düzeyi olan bireyler, % 33' ünü 860-1720 TL aylık geliri olan bireyler,% 31' ini de 1721 TL ve daha fazla aylık gelir düzeyi olan bireyler ve kontrol grubunun ise % 44' ünü 1721 TL ve daha fazla aylık gelir düzeyi olan bireyler;% 41' ini 860-1720 TL aylık geliri olan bireyler, %15' ini de 860 TL nin altında aylık geliri olan bireyler oluşturmaktadır. Bu bilgiler aşağıdaki Tablo 4.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1: Sosyo demografik Değişkenler ile Araştırma Grupları Arasındaki İlişki

Sosyo-demografik Değişkenler		**PPI Kullanan Grup**		**PPI Kullanmayan Grup**		**Kontrol Grubu**	
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**
Yaş	**17-32**	19	19	21	21	45	45
	33-48	41	41	40	40	38	38
	49-64	26	26	29	29	16	16
	65-87	14	14	10	10	1	1
	Toplam	100	100	100	100	100	100
Cinsiyet	**Kadın**	43	43	46	46	50	50
	Erkek	57	57	54	54	50	50
	Toplam	100	100	100	100	100	100
Eğitim Düzeyi	**İlköğretim**	33	33	26	26	13	13
	Lise	40	40	29	29	32	32
	Ön lisans	8	8	14	14	21	21
	Lisans ve üzeri	19	19	31	31	34	34
	Toplam	100	100	100	100	100	100
Mesleki Statüleri	**Ev hanımı**	34	34	10	10	10	10
	Memur	23	23	34	34	56	56
	İşçi	13	13	19	19	12	12
	Emekli	15	15	23	23	11	11
	Diğer*	15	15	14	14	11	11
	Toplam	100	100	100	100	100	100
Aylık Gelir Durumu	**800-859**	39	39	36	36	15	15
	860-1720	37	37	33	33	41	41
	1721-3500	24	24	31	31	44	44
	Toplam	100	100	100	100	100	100

*Diğer (Serbest meslek, esnaf, öğrenci)

Yaş gruplarına göre *B. hominis*' in görülme sıklığı incelendiğinde; 17-32 yaşları arasındakilerin % 9,4' ünde, 33-48 yaş aralığının % 12,6' sında, 49-64 yaş aralığının % 15,5' inde 65-87 yaş aralığının % 12' sinde *B. hominis* pozitif bulunmuştur. Yaş grupları arasında *B. hominis* görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulunamamıştır (p>0,05). *B. hominis* araştırma kapsamındaki erkeklerin % 10,8' inde pozitif iken, kadınların % 13,7' sinde pozitiftir. Cinsiyete göre *B. hominis* görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Araştırma grubundaki bireylerin eğitim durumlarına göre *B. hominis'* in görülme sıklığı incelendiğinde; ilköğretim mezunlarının % 13,9' unda, lise mezunlarının % 14,9' unda, ön lisans mezunlarının 11,6' sında, lisans ve lisansüstü mezunlarının % 8,3' ünde *B. hominis* pozitif olarak tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi ile *B. hominis*' in görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05). Araştırma grubundaki bireylerin mesleklerine göre *B. hominis*' in görülme sıklığı incelendiğinde; ev hanımlarının % 24,1' inde, memurların % 9,7' sinde, işçilerin % 9,1' inde emeklilerin % 8,2' sinde *B. hominis* pozitif bulunmuştur. Araştırma gruplarının meslek statüleri ile *B. hominis'* in görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05). Araştırma grubundaki bireylerin aylık gelir düzeylerine göre *B. hominis'* in görülme sıklığı incelendiğinde; asgari ücretin altında aylık geliri olanların % 13,3' ünde, asgari ücretin iki katı aylık geliri olanların % 14,4' ünde, asgari ücretin üç katı ve üzerinde aylık geliri olanların % 12,3' ünde *B. hominis* pozitif bulunmuştur. Araştırma gruplarının aylık gelir düzeyleri ile B. *hominis'* in görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.2) (p>0,05).

Tablo 4.2: Sosyo demografik Değişkenler ile *Blastocystis hominis'* in Görülme Sıklığı Arasındaki İlişki

Sosyo-demografik Değişkenler		***Blastocystis hominis***				**Toplam**		**P değeri**
		Negatif		**Pozitif**				
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	
Yaş	**17-32**	77	90,6	8	9,4	85	100	p>0,05
	33-48	104	87,4	15	12,6	119	100	
	49-64	60	84,5	11	15,5	71	100	
	65-87	22	88,0	3	12,0	25	100	
	Toplam	263	87,7	37	12,3	300	100	
Cinsiyet	**Kadın**	124	89,2	15	10,8	139	100	p>0,05
	Erkek	139	86,3	22	13,7	161	100	
	Toplam	263	87,7	37	12,3	300	100	
Eğitim Düzeyi	**İlköğretim**	62	86,1	10	13,9	72	100	p>0,05
	Lise	86	85,1	15	14,9	101	100	
	Ön lisans	38	88,4	5	11,6	43	100	
	Lisans ve üzeri	77	91,7	7	8,3	84	100	
	Toplam	263	87,7	37	12,3	300	100	
Mesleki Statüleri	**Ev hanımı**	41	75,9	13	24,1	54	100	p>0,05
	Memur	102	90,3	11	9,7	113	100	
	İşçi	40	90,9	4	9,1	44	100	
	Emekli	45	91,8	4	8,2	49	100	
	Diğer*	35	87,5	5	12,5	40	100	
	Toplam	263	87,7	37	12,3	300	100	
Aylık Gelir Durumu	**800-859**	78	86,7	12	13,3	90	100	p>0,05
	860-1720	95	85,6	16	14,4	111	100	
	1721-3500	90	90,9	9	9,1	99	100	
	Toplam	263	87,7	37	12,3	300	100	

*Diğer (Serbest meslek, esnaf, öğrenci)

Gastrointestinal şikayetleri olan ve PPI kullanan hastaların % 24' ünde *B. hominis* pozitif olarak tespit edilirken, GİS şikayetleri olan fakat PPI kullanmayan hastaların yalnız % 5' inde *B. hominis* pozitif görüldü. Kontrol grubunda ise % 8 oranında *B. hominis* pozitif bulundu. Vaka grubunun kendi içinde karşılaştırmasında; PPI kullanan hastalarda *B. hominis* görülme sıklığı, PPI kullanmayan gruba ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. (Tablo 4.3) (p<0,001).

Tablo 4.3: Araştırma gruplarına göre *Blastocystis hominis'* in görülme sıklığı

Araştırma grupları		***Blastocystis hominis***				**Toplam**		**P değeri**
		Negatif		**Pozitif**				
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**Sayı**	**%**	
Hasta Grubu	**PPI kullanımı Evet**	76	76	24	24	100	100	**p<0,001**
	PPI kullanımı Hayır	95	95	5	5	100	100	
Kontrol grubu		92	92	8	8	100	100	
Toplam		263	87,7	37	12,3	300	100	

Proton pompa inhibitörü kullanımı *B. hominis'* in görülme sıklığının %16,7' sinden sorumludur (Tablo 4.4) (p<0,005).

Tablo 4.4: Lojistik regresyon analizine göre *B. hominis*' in görülme sıklığını etkileyen belirleyiciler ile ilişkisi

Değişkenler	***Blastocystis hominis***				
	Wald	**Tahmini kaba risk**	**% 95 GA**		**P değeri**
			Alt sınır	**Üst sınır**	
Yaş	0,290	1,526	0,328	7,099	p>0,05
Cinsiyet	0,053	1,117	0,437	2,854	p>0,05
Eğitim düzeyi	0,844	1,847	0,499	6,836	p>0,05
Mesleği	0,291	0,677	0,164	2,796	p>0,05
Aylık geliri	0,040	1,059	0,602	1,864	p>0,05
PPI kullanımı	16,708	4,543	2,199	9,386	**p<0,001**

GA: Güven aralığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mesleki statüsü, aylık gelir durumu gibi değişkenler tanımlanmış ve bu değişkenlerin *B. hominis'* in görülme sıklığını etkilemediği tespit edilmiştir (p>0,05). *B. hominis*' in görülme sıklığı incelendiğinde PPI kullanan grubun % 24' ünde, PPI kullanmayan grubun %5'inde, kontrol grubunun ise % 8' inde *B. hominis* pozitif olarak tespit edilmiştir. PPI kullananlarda *B. hominis* görülme sıklığı istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Binary Logistic regresyon analizinde modele alınan yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mesleki statü, aylık gelir durumu ve PPI kullanımı değişkenleri arasından yalnızca *B. hominis* görülme sıklığını anlamlı düzeyde etkileyen tek değişken PPI kullanımıdır. PPI kullanımı *B. hominis* görülme sıklığının %16,7'sinden sorumludur (p<0.001) (Exp B: 4,543 % 95 CI 2,199-9,386).

Dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde paraziter hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. *B. hominis'* in neden olduğu enfeksiyon ise, dünyanın hemen her yerinde her yaş grubu, ve her sosyo-ekonomik düzeye sahip bireylerde görülmektedir. Fakat hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber, modern alt yapısı olmamasına bağlı olarak sanitasyon eksikliği olan toplumlarda daha yüksek oranda saptanmaktadır. Ülkemizde de, Blastosistosis en sık görülen paraziter enfeksiyonlardan biridir. Ülkemizde çalışmaların yapıldığı bölgelerin coğrafi özellikleri, bölge halkının gelenek-görenek, temizlik ve beslenme

alışkanlıkları, toplumun eğitim, kültür ve ekonomik durumu gibi faktörler, parazitlerin bulaş ve yayılma yollarını etkileyebildiği için sonuçlar bölgeler arasında farklılık Kayseri' de Yaman ve arkadaşlarının erişkinler üzerinde yaptığı bir çalışmada *B. hominis*'in % 19,72 oranı ile en yüksek görülen parazit olduğu bildirilmiştir (77)**.** Bölgesel düzeyde çocuklarda parazit sıklığını tanımlamaya yönelik yapılan bir çalışmada %5,8 oranı ile en çok görülen üçüncü parazit olarak belirlenmiştir (75). Yine 2005 yılında Ege Üniversitesinde yapılan çalışmada %4,96, 15 yaş ve üzeri yaş grubunda Kütahya'da yapılan çalışmada %1,4 oranında, Van'da ilköğretim çocukları üzerinde yapılan çalışmada %3,3 ile en sık görülen dördüncü parazit, Malatya'da ilkokul çağındaki çocuklarda %1,4 oranında, Hakkari'de bir ilköğretim okulunda yapılan çalışmada %23,6 ile ikinci sırada, Kayseri'de bir ilköğretim okulunda %23,5 ile en çok görülen parazit olduğu belirlenmiştir (78; 18)**.**

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *B. hominis* yaygınlığı %0,8-37,0 arasında bulunmuştur (76; 79)**.** Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğu sahada vaka taraması ya da laboratuvar sonuçlarının incelenmesi yoluyla elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmalar klinik tablo dikkate alınmadan yapılan çalışmalardır.

Çalışmamızda ise klinik yatışı olan hastaların laboratuvar sonuçları bizzat araştırmacı tarafından mikroskopla incelenmiş, eş zamanlı olarak *B. hominis* ile klinik seyri arasındaki ilişki de gösterilmiştir. Dolayısıyla bu çalışma *B. hominis'*in klinik seyrini de ele alması bakımından farklı bir önem taşımaktadır.

Yurtdışında yapılan araştırmalarda *B. Hominis,* Venezuela'da 5 yaş ve altı çocuklarda %47,0, Guatemala'da ve Peru'daki okul çağı çocuklarda sırasıyla % 2,8 ve %53,3 oranında bulunmuştur (80).

Proton pompa inhibitörleri dünyada olduğu gibi ülkemizde de en çok kullanılan ilaçların başında gelmektedir ve ilk olarak 1989 yılında peptik ülser hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (61). Bu ilaçlar midenin apikal yüzeyindeki asit sekrete eden pariyetal hücrelerdeki H^+-K^+-ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar ve asit sekresyonunu inhibe ederler. Günümüzde bu ilaç grubunun endikasyon dışı kullanımına da rastlanmaktadır. Khara SH ve ark. larının son dönemde yaptıkları bir çalışmada 500 hasta dosyası incelenmiş, bu hastaların % 29'unun PPI kullandığı ve bunların % 46'sının endikasyon dışı olduğu tespit edilmiştir (81). PPI'lar peptik ülser

hastalığı, kronik non steroid anti-inflamatuar (NSAII) ilaç kullanımı, *H. pylori* enfeksiyonu ve eroziv özofajitte yaygın olarak kullanılmaktadır. PPI'lar iyi tolere edilen ilaçlar olmasına rağmen, tüm ilaçlarda olduğu gibi beklenmedik yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (61; 82). Yan etkiler arasında bulantı, ishal, kabızlık, karın ağrısı gibi GİS şikayetlerinin yanı sıra, baş ağrısı ve anaflaktik reaksiyonlar, B12 Vitamin eksikliği, elektrolit bozuklukları, akut intesistiyel nefrit ve GİS enfeksiyonlarında artışa neden olmaktadır. PPI' lar gastrik pH artışı ile midedeki G hücrelerinden gastrin salınımının artmasına ve hipergastrinemiye yol açmaktadır ve bu durum midede bening lezyonların oluşmasına neden olmakta, PPI' ların bırakılmasıyla gerileme göstermektedir (82).

Uzun süre PPI kullanımı enterik enfeksiyonlara davetiye çıkarmadır. Bu görüş PPI kullanımı ile artmış gastrik pH' nın 4'ün üzerine çıkması ve mikroorganizmaların gastrik asit ile eliminasyonunun engellendiği tezine dayanmaktadır (83). Yapılan bir meta-analizde hastane yatışında PPI kullanan hastalarda artmış *Clostridium difficile* ilişki ishal, Campylobacter, Salmonella, Shigella ve Listeria enfeksiyon riski saptanmıştır (84). C. difficile sporları aside dirençli bile olsa vejetatif formları çok duyarlıdır. Gastrik asidin ağız yoluyla vücuda alınan bakterilerin eliminasyonunda önemli olduğu düşünüldüğünde, gastrik pH'yı arttırabilecek her türlü ilacın teorik olarak *Clostridium difficile* enfeksiyonunu da arttırabileceği söylenebilir Yapılan çalışmalarda PPI kullanımı ile hem toplum kökenli hem de hastane kaynaklı *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının ilişkili olduğu ve riskin iki katın üzerinde arttığı kanıtlanmıştır (85).

PPI kullanımı ile respiratuar enfeksiyonlara yatkınlık oluşmasının mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, PPI kullanımı gastrik pH' yı arttırmakta ve gastrik kolonizasyona neden olmaktadır. Mikroaspirasyonlar sonucunda akciğer kolonizasyonu oluşmaktadır (86). Yapılan başka bir çalışma ile PPI kullanımı toplum kökenli pnömoni riskini %36 arttırdığı saptanmıştır (87). 80.000 hastadan oluşan ve vaka kontrollü bir çalışmada tanı öncesinde 1 ay içinde başlanan PPI tedavisinin toplum kökenli pnömoni riskini arttırdığı saptanmıştır (88). 7642 hastayı içeren toplum kökenli pnömoni tanısıyla takip edilen hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, bir hafta süreyle PPI başlanan hastalarda toplum kökenli pnömoni riskinin 5 kat arttığı görülmüştür (89).

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanımı, intragastrik sekresyonu inhibe etmesi sonucu intestinal kalsiyum ve magnezyum emilimini azaltmaktadır. Bu da kemik kırıkları

PPI kullanımı ile ilişkili midir? sorusunu akla getirmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda uzun süre PPI kullananlarda, kullanmayanlara göre kalça kırığı riskini % 25, vertebra kırığı riskini % 50, bilek ve ön kol kırığı riskini % 9 oranında artırdığı tespit edilmiştir (90). Geniş çaplı benzer bir çalışma da İngiltere' de yapılmıştır ve 50 yaşın üstünde 1 yıldan fazla PPI kullanan hastalarda kalça kırığı riskinin % 44 oranında arttığı tespit edilmiştir (91). Vaka kontrollü çalışmalardaki artmış kırık riskinin PPI kullanımı ile nedensel bir ilişkisinin olmayacağını savunan araştırmacılar da vardır. Bu araştırmacılar;

alkol alımı, sigara ve vücut kitle indeksi gibi kemik kırığı üzerinde etkili olabilen diğer faktörlerinde, sonucu etkilemiş olabileceğini düşünmektedirler (92). Araştırmacılar arasında fikir birliği olmamasına rağmen, ABD gıda ve ilaç dairesi sağlık çalışanlarını uzun süreli veya yüksek doz PPI kullanımı ile artmış kalça bilek ve vertebra kırığı riskine karşı uyarmıştır (93).

Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi PPI'ların uzun süre kullanımı sonucu, vücudumuzda işlevsel rolü çok fazla olan magnezyumun eksikliğine neden olacağını belirtmiştir (94). PPI' lar intestinal duvardan magnezyumun emilimini engelleyerek veya lümende aşırı miktarda kayba yol açarak hipomagnezemiye neden oldukları düşünülmektedir (95). Hipomagnezemi; tetaniye, kardiyak aritmilere, konvülsiyonlara, hipoklsemiye ve hipokalemiye neden olmaktadır (94).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan paraziter enfeksiyonlarda da; uzun süre PPI kullanımına bağlı olarak gastrik pH'ın artması sonucu kist, yumurta ve larvaların mideden bağırsaklara geçişinin ve bağırsaklarda yaşam alanlarının kolaylaşacağı düşünülmektedir. Fakat bu alanda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapmış olduğumuz çalışma, PPI kullananlarda *B. hominis*'in görülme sıklığının incelenmesi açısından yapılan ilk çalışmadır.

Kader ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada PPI kullanan ve hala gastrik ve peptik ülser şikayetleri olan hastalara gastrointestinal endoskopi ve gastrik biyopsi işlemi sonucunda hastaların % 10,0'ında mide giardiazisi ve *H. pylori* ve intestinal metaplazi

saptamışlardır. Mide giardiazisinin PPI kullanımıyla ilişkili olabileceği sonucuna varılmış ve endoskopistlerin özellikle *H. pylori* veya intestinal metaplazi varlığında mide giardiazisinin aranması gerektiği yargısına varılmıştır (96).

Çalışmamızda ise; PPI kullanımı ile inhibe olan mide asidesinin azalmasına bağlı olarak oral yolla alınan *B. hominis* kistinin geçişinin kolaylaşacağı ve buna bağlı olarak PPI kullananlarda *B. hominis* enfeksiyonunun daha yüksek olacağı düşünülmektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada; incelemeye alınan yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mesleki statüsü, aylık gelir durumu gibi değişkenler istatistiksel olarak tanımlanmıştır. Bu değişkenler *B. hominis'*in görülme sıklığını istatistiksel olarak etkilememektedir. *B. hominis*'in görülme sıklığı incelendiğinde PPI kullanan grubun % 24,0' ında, PPI kullanmayan grubun %5'inde, kontrol grubunun ise %8,0' ında *B. hominis* pozitif olarak tespit edilmiştir. PPI kullananlarda *B. hominis* görülme sıklığı istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Binary Logistic regresyon analizinde modele alınan yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mesleki statü, aylık gelir durumu ve PPI kullanımı değişkenleri arasından yalnızca *B. hominis* görülme sıklığını anlamlı düzeyde etkileyen tek değişken PPI kullanımıdır. PPI kullanımı *B. hominis* görülme sıklığının %16,7'sinden sorumludur (Exp B: 4,543 % 95 CI 2,199-9,386).

GİS şikayetleri olan ve PPI kullanmayanların, hiçbir GİS şikayeti olmayanlara göre mide pH'sı daha düşüktür. Çalışmamızda GİS şikayetleri olan ve PPI kullanmayanlarda, kontrol grubuna göre daha az *B. hominis* parazitine rastlanması çalışmamızın amacını olumlu yönde desteklemektedir.

Sonuç olarak, *B. hominis*' in patojenitesi, bulasımı, kültürü, taksonomisi, yaşam döngüsü, biyokimyası ve moleküler biyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Çeşitli GİS semptomları ve intestinal patojenitesi hakkında yorum yapılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yaptığımız tez çalışması, PPI kullananlarda Blastosistosis' in göz ardı edilmemesi ve PPI kullanımı ile *B. hominis* görülme sıklığının incelenmesi bakımından ilk çalışma olması sebebiyle, bundan sonraki yapılacak çalışmalara referans olması bakımından önem arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. **İnceboz T, Usluca S, Över L, Yalçın G, Tuncay S, Özkoç S.** Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ne 2005-2009 Yılları Arasında başvuran Olgularda *Blastocystis hominis* Epidemiyolojisinin Araştırılması. Turkiye Parazitol Derg 2011; 35: 72-76.

2. **Adıyaman KG.** Dışkı örneklerinde *Blastocystis'* in Mikroskobik, Kültür Ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması, Yüksek lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2012: 115

3. **Wolfe MM.** The Physiology Of Gastric Acid Secretion. N Engl J Med 1998; 319: 1707-1715.

4. **Garcia LS.** *Blastocystis hominis*, In: Diagostic Medical Parasitology, ASM Press, Washington, 2007: p27-30.

5. **Windsor JJ.** *Blastocystis hominis*, In:Topley W. Parasitology, ASM Press, New York, 2007:p.

6. **Cavalier T.** A revised six-kingdom system of life. Biol Rev Camb Philos Soc 1998; 73: 203-266

7. **Tan KSW.** Current Views on the Clinical Relevance Of *Blastocystis spp*. Curr Infec Dis Rep 2010; 12: 28-35

8. **Stenzel DJ, Boreham RE.** *Blastocystis hominis* revisited. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 563-586

9. **Tan KSW.** New Insights on Classification, Identification, and Clinical Relevance of *Blastocystis spp.* Clinical Microbiology Reviews 2008; 21: 639-665

10. **İnceboz T, Usluca S.** Blastocystis Hominis bağırsak hastalığı için potansiyel tehlike olabilir mi? 2009; 23:(1): 37-45

11. **Gillepie SH, Pearson RD.** *Blastocystis,* In: Principles and Practise of Clinical Parasitology, Stenzel DJ, Boreham RE, John Wiley&Sons Ltd., UK, 2001:p355-368.

12. **Tan KS, Singh M, Yap EH.** Recent advances in *Blastocystis hominis* research: hot spots in terra incognita. Int J Parasitol 2002; 32:(7): 789-804

13. **Saygı, G.** Bastosistiyoz, In: Paraziter Hastalıklar ve Parazitler, Es Form Ofset Ltd.Şti, Sivas, 2009: p169-171.

14. **Hamamcı B.** *Blastocystis hominis'* in in vitro kültürü ve antiprotozoal ilaçların in vitro etkilerinin araştırılması, Yüksek lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2003: 67

15. **Balcı IY, Türk M, Polat Y, Erbil N.** Denizli'deki Çocuklarda İntestinal Parazitlerin Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2009; 33:(4): 298-300

16. **Özyurt M, Kurt O, Molbak K, Neilsen HV, Haznedaroğlu T, Stensvold CR.** Molecular Epidemiology of *Blastocystis* İnfections in Turkey. Parasitology International 2008; 57:(1): 300-306

17. **Yaman O, Hamamcı B, Çetinkaya Ü, Kaya M, Yazar S.** Yabancı Uyruklu Lise Öğrencilerinde İntestinal Parazitlerin Araştırılması. Türkiye Parazitol Derg 2010; 34:(3): 176-178.

18. **Hamacı B, Çetinkaya Ü, Delice S, et al.** Kayseri-Hacılar'da İlköğretim Öğrencilerinde Bağırsak Parazitlerinin Araştırılması. Turkiye Parazitol Derg 2011; 35: 96-99

19. **Özçakır O, Güreser S, Ergüven S, et al.**Türkiye'deki Bir Üniversite Hastanesinde *Blastocystis hominis* Enfeksiyonunun Karakteristiği. Türkiye Parazitol Derg 2007; 31:(4): 277-282

20. **Simadibrata M, Tytgat GN, Yuwono V, et al.** Microorganisms and Parasites in Chronic Infective Diarrhea. J Intern Med 2004; 36:(4): 211-214

21. **Yakoob J, Jafri W, Jafri N, et al.** Irritable Bowel Syndrome: In Search Of An Etiology: Role Of *Blastocystis Hominis*. Am. J. Trop. Med. Hyg 2004; 4: 383-385

22. **Doğruman F, Adışen E, Kuştimur S, et al.** Ürtiker Etyolojisinde Protozoonların Yeri. Türkiye Parazitol Derg 2009;33:(2): 136-139

23. **Wawrzyniak I, et al.** DNA in the mitochondria-like organelles of *Blastocystis hominis*. International Journal for Parasitol 2008; 38: 1377-1382

24. **Zierdt CH, Donnolley CT, Muller J, et al.** Biochemical and Ultrastructural Study of *Blastocystis hominis*. Journal of Clinical Microbiology 1988; 26:(5): 965-970

25. **Doğruman Al F, Hökelek M.** *Blastocystis hominis* Fırsatçı Bir Patojen mi? Türkiye Parazitol Derg 2007; 31:(1): 28-36

26. **Ü Z Ok.** Blastocystosis, In: Tıbbi Parazit Hastalıkları, Mehmet Ali Özcel, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını, İzmir, 2007: p383-386.

27. **Puthia MK, Selena WSS, Lu J, et al.** *Blastocystis ratti* Induces Contact-Independent Apoptosis, F-Actin Rearrangement, and Barrier Function Disruption in IEC-6 Cells. nfection And Immunity 2006; 74:(7): 4114–4123

28. **Elwakil HS, Hewedi IH.** Pathogenic potential of *Blastocystis hominis* in laboratory mice. Parasitol Res 2010; 107: 685-689

29. **Kukoschke KG, Müller HE.** Varying Incidence of *Blastocystis hominis* in Cultures from Faeces of Patients with Diarrhoea and from Healthy Persons. Zentralbl Bakteriol 1992; 277:(1): 112-118

30. **Chandramathi S, Suresh GK, Mahmood AA, et al.** Urinary hyaluronidase activity in rats infected with *Blastocystis hominis* evidence for invasion? Parasitol Res. 2010; 106: 1459-1463

31. **Tan SW, Ho LC, Moe KT, et al.** Production and characterization of murine monoclonal antibodies to *Blastocystis hominis*. Int J Parasitol 1996; 26:(4): 375-381

32. **Suresh K, Ng NP, Ho LC, et al.** In vitro encystment and experimental infections of *Blastocystis hominis.* Parasitol Res 1993; 79: 456-460

33. **Dominguez-Marquez, MV, Guna R, Munoz C, et al.** High prevalence of subtype 4 among isolates of *Blastocystis hominis* from symptomatic patients of a health district of Valencia (Spain). Parasitol Res 2009; 105: 945-955

34. **Miller SA, Rosario LC, Rojas E, et al.** Intestinal parasitic infection and associated symptoms in children attending day care centres in Trujillo, Venezuela. Trop Med Int Health 2003; 8: 342-347

35. **Tan TC, Ong SC, Suresh, KG.** *Blastocystis sp.* isolates obtained from cancer and HIV/AIDS patients. Parasitol Res 2009; 105: 1283-1286

36. **Boorom KF, Smith H, Nimri L, et al.** Oh my aching gut: irritable bowel syndrome, *Blastocystis,* and asymptomatic infection. Parasites & Vectors 2008; 40: 1-16

37. **Tasova Y, Şahin B, Koltaş S, et al.** Clinical significance and frequency of *Blastocystis hominis* in Turkish patients with hematological malignancy. Acta Med Okayama 2000; 54: 133-136

38. **Qadri SMH, Al-Okali GA, Al-Dayel F.** Clinical Significance of *Blastocystis hominis.* Journal Of Clinical Microbiology 1989; 27:(11): 2407-2409

39. **Hameed DMA, Hassanin OM, Zuel-Fakkar NM.** Association of *Blastocystis hominis* genetic subtypes with urticaria. Parasitol Res 2011; 108: 553-560

40. **Ghosh K, Ayyaril M, Nirmala V.** Acute GVHD involving the gastrointestinal tract and infestation with *Blastocystis hominis* in a patient with chronic myeloid leukaemia following allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 1998; 22: 1115-1117

41. **Giacometti A, Cirioni O, Fiorentini A, et al.** Irritable Bowel Syndrome in Patients with B*lastocystis hominis* Infection. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1999; 18: 436-439

42. **Poirier P, Wawrzyniak I, Albert A, et al.** Development and Evaluation of a Real-Time PCR Assay for Detection and Quantification of *Blastocystis* Parasites in Human Stool Samples: Prospective Study of Patients with Hematological Malignancies. JCM 2011; 49:(3): 975-983

43. **Miller RA, Minshew BH.** *Blastocystis hominis*: an organism in search of a disease. Rev Infect Dis 1988; 10: 930-938

44. **Zaman V, Howe J, Ng M.** Scanning electron microscopy of *Blastocystis hominis* cysts. Parasitol Res 1998; 84: 476-477

45. **Zierdt CH.** *Blastocystis hominis*-Past and Future. Clinical Microbiology Reviews. 1991; 4: 61-79

46. **Monteiro L, Gras N, Megraud F.** Magnetic Immuno-PCR Assay with Inhibitor Removal for Direct Detection of *Helicobacter pylori* in Human Feces. Journal Of Clinical Microbiology 2001; 39:(10): 3778-3780

47. **Monterio L, Bonnemaison D, Vekris A, et al.** Complex Polysaccharides as PCR Inhibitors in Feces: *Helicobacter pylori* Model. Journal Of Clinical Microbiology 1997; 35:(4): 995-998

48. **Uyanık MH, Aktaş O, Özbek A, et al.** *Helicobacter Pylori* Tanısında Çeşitli Yöntemlerin Karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi 2008; 22:(4): 197-202

49. **Yakoob J, Abbas Z, Beg AM, et al.** In vitro sensitivity of *Blastocystis hominis* to garlic, ginger, white cumin, and black pepper used in diet. Parasitol Res 2011; 109: 379-385

50. **Yoshikawa H, Abe N, Wu Z.** PCR-based identification of zoonotic isolates of *Blastocystis* from mammals and birds. Microbiology 2004; 150: 1147-1151

51. **Stensvold CR, Arendrup MC, Jespersgaard C, et al.** Detecting *Blastocystis* using parasitologic and DNA-based methods: a comparative study. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007; 59: 303-307

52. **Yoshikawa H, Wu Z, Kimata I, et al.** Polymerase chain reaction-based genotype classification among human *Blastocystis hominis* populations isolated from different countries. Parasitol Res 2004; 92: 22-29

53. **Yoshikawa H, Doğruman FA, Türk S, et al.** Evaluation of DNA extraction kits for molecular diagnosis of human *Blastocystis* subtypes from fecal samples. Parasitol Res 2011; 109:(4): 1045-1050

54. **Hoevers J, Holman P, Logan K, et al.** Restriction-fragment-length polymorphism analysis of small-subunit rRNA genes of *Blastocystis hominis* isolates from geographically diverse human hosts. Parasitol Res 2000; 86: 57-61

55. **Şakalar Ç, Uyar Y, Yürürdurmaz MA, et al.** *Blastocystis sp.* Subtip 3 Small-subunit Ribozomal Geninin Klonlanması. Turkiye Parazitol Derg 2012; 37: 13-18

56. **Yoshikawa H, Wu Z, Pandey K, et al.** Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from children and rhesus monkeys in Kathmandu, Nepal. Veterinary Parasitology 2009; 160: 295-300

57. **Nassir E, Awad J, Abel AB, et al.** *Blastocystis hominis* as a cause of hypoalbuminemia and anasarca. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 399-402

58. **Moe KT, Singh M, Howe J, et al.** Observations on the ultrastructure and viability of the cystic stage of *Blastocystis hominis* from human feces. Parasitol Res 1996; 82:(5): 439-444

59. **Korkut E, Özden A.** Proton Pompa İnhibitörleri ve Güvenirlilikleri . Güncel Gastroentoroloji 2010;14:(1): 24-27

60. **Kasapoğlu B, Türkay C.** Uzun Dönem Proton Pompa İnhibitörü Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler. Güncek Gastroentoroloji 2010;14:(1): 19-23

61. **Wolfe MM, Soll AH.** The Physiology of Gastric Acid Secretion. N Engl J Med 1998; 319: 1707-1715

62. **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi FArmakoloji, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 2002: 1529-1535

63. **Dökmeci İ.** Farmakoloji Temel Kavramlar, Nobel Tıb Kitabevleri, İstanbul, 2000: 679-683

64. **Robinson M, Horn J.** Clinical Pharmocology Of Proton Pump İnhibitors. Drugs 2003; 63:(24): 2739-2754

65. **Katsung BG.** Basic&Clinical Pharmacology, Lange Medical Books, New York, 2004: 1039-1040

66. **Udupa N.** Pharmainfo.net ilaç bilgi, makale ve bloglar. Pharmainfo http://www.pharmainfo.net/reviews/proton-pump-inhibitors-overview (06.11.2006).

67. **Fitton A, Wiseman L.** Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs 1996; 51:(3): 460-482

68. **Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, et al.** Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinet 2001; 40:(6): 411-426

69. **Katelaris P.** Esomeprazole: a viewpoint by Peter Katelaris. Drugs 2000; 60:(2): 330-331

70. **Spencer CM, Faulds D.** Esomprazole. Drugs 2000; 60:(2): 321-329

71. **Williams MP, Pounder RE.** Review article: the pharmacology of rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:(3): 3-13

72. **Stedman CAM, Barclay ML.** Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 963-978

73. **Der G.** An overview of proton pump inhibitors. Gastroenterol Nurs 2003;26:(5): 182-190

74. **Ommaty R.** Vademecum Modern İlaç Rehberi, Pelikan Yayınevi, Ankara, 2012: 1813-1815.

75. **Yapıcı F, Tamer GS, Emin SA.** Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı ve Bununla İlişkili Etmenler. Türkiye Parazitol Derg 2008; 32:(4): 346-350

76. **Yazıcı V, Sırıken F, Ertabaklar H, Ertuğ S.** Aydın İl Merkezindeki Hastanelerde Çalışan Mutfak Personelinde Bağırsak Parazitlerinin Araştırılması. Türkiye Parazitol Derg 2007;31:(2) 136-138

77. **Yaman O, Yazar S, Özcan H, et al.** 2005-2008 Yılları Arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı' na Başvuran Hastalarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2008; 32:(3): 266-270

78. **Değirmenci A, Sevil N, Güneş K, et al.** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında 2005 Yılı Boyunca Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2007; 31:(2): 133-135

79. **Akdemir C, Helvacı R.** Kütahya'da Parazitoloji Laboratuvar Sonuçlarının 15 ve Üzeri Yaş Grubunda Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg 2007; 31: 37-40

80. **Guimaraes S, Soyagar MIL.** Occurrence in Children and Staff Members of Municipal Day-Care Centers From Botucatu, Sao Paulo State, Brazil. Oswaldo Cruz : Rio de Janeiro 1993; 88:(3): 427-429

81. **Khara HS, Pitchumoni CS.** Proton Pump Inhibitors: A Better Prescription. Journal of Clinical Gastroenterology 2009; 6:597-598

82. **Chubineh S, Birk J.** Proton Pump Inhibitors: The Good, the Bad, and the Unwanted. South Med J 2012; 105:(11): 613-618

83. **Howden CW, Hunt RH.** Relationship between gastric secretion and infection. Gut 1987; 28:(1): 96-107

84. **Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P.** Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; 102:2047-2056

85. **Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R,Walker PC.** Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol 2012; 5:(4): 219-232

86. **Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RC.** Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004; 292:1955-1960

87. **Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M.** Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther,2010; 31:1165-1177

88. **Sarkar M, Hennessy S, Yang YX.** Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2008; 149: 391-398

89. **Eom CS, Jeon CY, Lim JW.** Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011; 183:(3):310-319

90. **Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al.** Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; 106:(7):1209-1218

91. **Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC.** Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296:2947-2953

92. **Ye X, Liu U, Wu C.** Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23:(9):794-800

93. **Voelker R.** Proton pump inhibitors linked to fracture risk. JAMA. 2010; 304:(1):29

94. **Epstein M, McGrath S, Law F.** Proton pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med 2006; 355: 1834-1836

95. **Cundy T, Mackay J.** Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. Curr Opin Gastroenterol. 2011; 27:180-185

96. **Kader SA, Mansour AM, Mohran Z, et al.** A study on the relation between proton pump inhibitor and gastric giardiasis. J Egypt Soc Parasitol 1998; 28:(1):149-157

EKLER

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Proton pompa inhibitörü kullanımının Blastocystis hominis'in görülme sıklığı üzerine etkisi				
ARIŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU					
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. İzzet Şahin				
KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Parazitoloji				
KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. İzzet Şahin				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı/Kayseri				
DESTEKLEYİCİ					
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ					
ARAŞTIRMA FAZI	FAZ 1				
	FAZ 2				
	FAZ 3				
	FAZ 4				
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon				
	Yüksek Doz Araştırması				
	Diğer İse Belirtiniz	X	Yüksek Lisans Tezi		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ X	ÇOKMERKEZ	ULUSAL X	ULUSLARARASI	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER

BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer

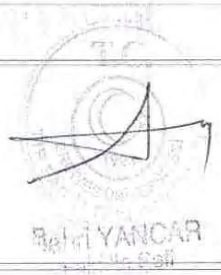
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER

BELGE ADI		Açıklama
TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ		
SİGORTA		
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFERFORMU		
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ		
İLAN		
YILLIK BİLDİRİM		
SONUÇ RAPORU		

T.C.

Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER			
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ		
	DİĞER		



KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No : 2012/677	Karar Tarihi : 06.11.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E K X	E H X	E X H	
Prof.Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Prof. Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E H X	
Prof. Dr. Nazan DOLU	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E K X	E H X	E X H	
Prof. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rekonst.	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Doç. Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Doç.Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Doç.Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E K X	E H X	E H X	
Doç.Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Doç. Dr. Hasan B. ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Doç. Dr. Mehmet A. SOMDAŞ	KBB	Kayseri Eğitim Hastanesi	E X K	E H X	E X H	
Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALI	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E X K	E H X	E X H	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Hukuk Müşaviri	E K X	E H X	E X H	
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E K X	E H X	E X H	
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye	Sivil-Tiyatro Sanatçısı	E X K	E H X	E H X	

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	**Etem HIZALER**
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Tarsus 03.04.1982
Uyruğu	**:**	Türkiye (T.C.)
Medeni Durumu	**:**	Evli
E-mail	**:**	ethemhizaler@gmail.com
Yazışma Adresi	**:**	Beyazşehir Mah. 834 Sok. Işıl Apt. No: 14/38
		Kocasinan / KAYSERİ

EĞİTİM BİLGİLERİ

2000–2004	**:**	Muğla Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu
1996-1999	**:**	Tarsus Cengiz Topel Lisesi

ÇALIŞMALAR ve SERTİFİKALAR

Lisans tezi: Muğla merkez Cumhuriyet ilköğretim okulunda okuyan çocuklarda obezite durumları ve etkenlerin incelenmesi

III. Ulusal Hemşirelik Kongresi, poster sunumu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Hemşireliği Sertifikası

Hemşire Tekniker Teknisyen Travma ve Resüsitasyon (HTT_TRK) Kursu sertifikası

Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Hemşireliği Sertifikası

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

OHSAS 18001:2007 İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemi Kuruluş İçi İç Tetkik Eğitimi Sertifikası

ISO 9001:2008 Kalite Yönetim Sistemi Kuruluş İçi İç Tetkik Eğitim Sertifikası

ISO 14001:2004 Çevre Yönetim Sistemi Kuruluş İçi İç Tetkik Eğitim Sertifikası