

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalardaki İnfeksiyonlardan
Sorumlu Bakterilerin Değerlendirilmesi

Uzmanlık Tezi

Dr. Lokman HİZMALİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Haluk ERAKSOY

İstanbul

2014

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalardaki İnfeksiyonlardan
Sorumlu Bakterilerin Değerlendirilmesi**

Uzmanlık Tezi

Dr. Lokman HİZMALİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Haluk ERAKSOY

İstanbul

2014

ÖNSÖZ

Çalışma disiplini örnek aldığım, eğitimimde çok büyük katkıları olan değerli hocam ve aynı zaman da tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Haluk ERAKSOY'a, uzmanlık eğitimim boyunca yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Halit ÖZSÜT'e, her konuda önerilerine başvurabildiğim, bilgisiyle bizlere destek olan değerli hocam Prof. Dr. Atahan ÇAĞATAY'a, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma şansı bulduğum, azmi ve titizliği ile bana örnek olan Doç. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ'a

Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Ünitesi hasta arşivine ulaşmamda kolaylık sağlayan Prof. Dr. F. Deniz SARGIN'a, tezin oluşma aşamasında önerileriyle bana yol gösteren Prof. Dr. Sevgi KALAYOĞLU-BEŞİŞİK'a ve Uz. Dr. Emre OSMANBAŞOĞLU'na,

İstatistiksel değerlendirme aşamasında yardımlarından dolayı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir YILDIZ ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı'ndan Dr. Başak GÜRTEKİN'e,

Eğitimim süresince cana yakınlığı, hoşgörüsü ile yanımızda olan, bilgilerinden yararlandığım Uz. Dr. Seniha BAŞARAN'a, ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Serviste birlikte çalıştığımız sevgili hemşire ve servis personeline, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, özverili laboratuvar ekibimize ve sekreterlerimize,

Son olarak, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, varlıkları ile hayatıma renk ve anlam katan eşim ve oğullarıma,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
GİRİŞ	5
AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	30
TARTIŞMA	44
SONUÇ	50
KAYNAKLAR	51
EKLER	59
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar	8
Tablo 2. HKHN’de Sıklıkla Kullanılan Hazırlama Rejimleri	11
Tablo 3. Nötropenik Hastalarda Sık Karşılaşılan Bakteriler	19
Tablo 4. Dünyadan ve Ülkemizden Bildirilen Bazı Çalışmalarda Bakteriyel Etyoloji Dağılımı	22
Tablo 5. İnfeksiyon Bölgeleri ve Üretilen Bakterilerin Nakil Dönemine ve Hasta Gruplarına Göre Dağılımı	31
Tablo 6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri	32
Tablo 7. İnfeksiyon Kaynaklarının Genel ve Hasta Gruplarına Göre Dağılımı	34
Tablo 8. Erken Dönem İnfeksiyonları	36
Tablo 9. Geç Dönem İnfeksiyonları	37
Tablo 10. Kan Dolaşımı İnfeksiyonları	38
Tablo 11. Kateter İle İlişkili İnfeksiyonlar	39
Tablo 12. İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Sonuçlar	43

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. HKHN sonrası standard profilaksi altında engrafman öncesi ve sonrası gelişen infeksiyon takvimi.	13
Şekil 2. Yıllara göre bakteriyel etyoloji dağılımı.	20
Şekil 3. İzlenen tüm hastaların primer tanıları.	30
Şekil 4. Kültürlerde üretilen etkenler ve hasta gruplarına göre dağılımı.	35
Şekil 5. Yıllara göre bakteriyel etyoloji dağılımı.	35
Şekil 6. ESBL-pozitif ve ESBL-negatif izolatların yıllara göre dağılımı.	41
Şekil 7. ESBL-pozitif ve ESBL-negatif <i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarının yıllara göre dağılımı.	42

KISALTMALAR

AA: Aplastik anemi

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut myeloid lösemi

ARA-C: Sitozin Arabinozid

BCNU: Karmustin

BU: Busulfan

CCNU: Lomustin

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CMV: Sitomegalovirus

CY: Siklofosfamid

E: Etoposid

EBV: Epstein-Barr virusu

EORTC- IATG: European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kuruluşu - Uluslararası Antimikrobik Çalışma Grubu)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kuruluşu)

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

FNH: Febril nötropeni hastaları

FUO: Nedeni bilinmeyen ateş

GİS: Gastrointestinal sistem

GVHH: Graft versus host hastalığı

GVL: Graft versus leukemia

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

HL: Hodgkin lenfoması

HLA: Human leucocyte antigen

HR: Hazırlama rejimi

HSV: Herpes simpleks virusu

IDSA: Infectious Diseases Society of America

Ig: İmmünoglobulin

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

KLL: Kronik lenfositik lösemi

KML: Kronik myeloid lösemi

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok

MDS: Myelodisplastik sendrom

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

NHL: Hodgkin dışı lenfoma

PPI: Proton pompası inhibitörleri

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TZP: Piperasilin/tazobaktam

VRE: Vankomisine dirençli enterokok

VZV: Varisella zoster virusu

YDKT: Yüksek doz kemoterapi

ÖZET

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalardaki İnfeksiyonlardan Sorumlu Bakterilerin Değerlendirilmesi

Amaç: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda gelişen bakteriyel infeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Nakil sürecindeki değişimlerle beraber bu hastalardaki infeksiyonlardan sorumlu bakterilerin epidemiyolojisinde de global ve yerel olarak dinamik değişimler olmaktadır. Bakteriyel izolatların etyolojisinin ve duyarlılık değişimlerinin incelenmesi uygun profilaktik ve empirik tedavi seçiminde yönlendirici olmaktadır. Bu çalışmada allogeneik ve otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen ilk bakteriyel infeksiyon ataklarının, kültür örneklerindeki bakteriyel izolatların ve bunların direnç profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010 - Aralık 2013 tarihleri arasında allogeneik ya da otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan toplam 195 hasta geriye dönük olarak incelendi. “Bakteriyolojik olarak dökümanite infeksiyon” tablosu saptanan 96 hasta çalışmaya alındı. Hastaların nakil süreci içinde gelişen ilk infeksiyon atağındaki kültür sonuçları değerlendirmeye alındı. Tanımlamalar ilgili uluslararası rehberlere göre yapıldı. Hastalar nakil tipine göre gruplandırılıp, nakil süreci, nötropeni durumları ve infeksiyon tablolarına göre kategorize edildi. Kültür için alınan örnekler klasik mikrobiyolojik yöntemlerle incelendi. Etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre araştırıldı.

Bulgular ve Sonuçlar: İnfeksiyon ataklarının %54.2’sinde Gram-negatif bakteriler, %44.8’inde Gram-pozitif bakteriler, %1.0’inde ise polimikrobik etyoloji saptanmıştır. *Escherichia coli* ve koagülaz-negatif stafilokok (KNS)’lar en sık izole edilen patojenlerdi. İnfeksiyon tablosu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde nakil işleminin erken döneminde gelişmiştir. Erken dönem infeksiyonlarında otolog gruptaki hastaların payının anlamlı olarak fazla olduğu ($p<0.001$) ve aynı hasta grubunda Gram-pozitif etkenlerin daha sık (%72.1) izole edildiği görülmüştür ($p=0.042$). Bu durum, yoğun hazırlık kemoterapisi verilen otolog gruba antimikrobik profilaksinin verilmemesi, kateter ve mukozal hasarın varlığı ile açıklanmıştır. Allogeneik grupta genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) sıklığının çok daha yüksek (%36.4; %13.3) olduğu görülmüştür. Allogeneik grupta izole edilen stafilokokların tümünde metisiline direnç saptanmıştır. Dirençli patojenlerle infeksiyonların gelişmesi tedavi uygulamalarını ve profilaksiyi güç hale getirmektedir. İnfeksiyon etkeni olan bakterilerin eğilimleri dikkatle izlenmeli ve tedavi hastaya göre planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, bakteriyel infeksiyonlar, profilaksi

ABSTRACT

Evaluation of the Bacterial Etiologies of Infections in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Objectives: Bacterial infections increase morbidity and mortality in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The characteristics of the bacteria causing infections in these patients undergo dynamic changes both globally and locally during the transplantation process. The etiology of bacterial isolates and analysis of changes in the antibiotic sensitivities are crucial for the selection of appropriate prophylactic and empiric therapies. In this study we aimed to evaluate the first episode of bacterial infection in patients undergoing allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation and to identify bacterial isolates and the resistance profile of causative bacteria.

Materials and Methods: In this retrospective study, the charts of 195 patients who underwent allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation between January 2010 and December 2013 were reviewed. Ninety-six patients who had microbiologic evidence of bacterial infection were included in the study. The culture results from the first infectious episode during the transplantation process were evaluated. Patients were grouped according to the type of transplantation, and categorized according to the transplantation process, presence of neutropenia and infection status. Microbiological examination of samples obtained for culture and sensitivity analysis were performed according to standards of the National Committee for Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results and Conclusions: Gram-negative and Gram-positive bacteria were identified in 54.2% and 44.8% of the infectious episodes, respectively. Polymicrobial etiology was identified in only 1.0% of these episodes. *E. coli* and coagulase-negative staphylococci (CoNS) were the most frequently isolated pathogens. In the early stage infections, Gram-positive organisms were more frequently isolated (72.1%) ($p=0.042$) and a significantly larger number of patients had undergone autologous stem cell transplantation ($p<0.001$). This situation was explained by the absence of antimicrobial prophylaxis in the autologous group, intensive induction chemotherapy, presence of catheter and mucosal damage. The frequency of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) was found to be very high in the allogeneic group compared to the autologous group (36.4% vs. 13.3%). All of the staphylococcal isolates in the allogeneic group were noted to be methicillin resistant. Treatment and prophylaxis have become increasingly more challenging with the infections caused by resistant pathogens. It is

imperative to carefully monitor causative agents of bacterial infections and to plan prophylactic and empiric treatments according to characteristics of the individual patients.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, bacterial infections, prophylaxis

GİRİŞ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) bazı hematolojik maligniteler ile birçok doğumsal ve edinsel hematopoetik sistem hastalıklarına sahip hastalar için uygulanan bir tedavi yöntemidir. İnfeksiyonların bu prosedürlerin morbidite ve mortalitesine çok önemli etkileri vardır (1).

Nakil işlemlerinin ve uygulanan kemoterapötiklerin yıllar içinde değişmesinin, nakil sonrası gelişen infeksiyon tablolarına ve üretilen patojenlerin çeşitliliğine etkileri bilinmektedir (1,2). Kök hücre naklinin uygulanma şekli (otolog veya allogeneik), uygulama kaynağı (kemik iliği veya periferik kök hücre) infeksiyon riski üzerine belirgin etki eder (3). Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen hümoral ve hücrel bağışıklığın bozulması, infeksiyonlar için en önemli risk faktörüdür. Risk faktörleri farklı zaman dilimlerinde değişiklik gösterebilmektedir. Erken engrafman öncesi dönemde, nötropeni ve mukozit önemli risk faktörleri iken daha geç dönemlerde T-lenfosit aracılı bağışıklık ve opsonizasyon yetersizliği daha önemli hale gelmektedir (4-7). Nötropeni sırasında gelişen ateş ataklarının yaklaşık %40'ı infeksiyon olarak tanımlanabilir olsa da, bağışıklık sistemi ciddi anlamda baskılanmış olan bu hastalarda uygun empirik antibiyotik tedavisinin başlanması zorunludur. En uygun empirik antibiyotik kapsamı sağlamak için, olası infeksiyon etkenleri, antibiyotik duyarlılıklarının ve genel eğilimlerinin bilinmesi kritik önem arz eder. Son 30 yıldır, hematopoetik kök hücre nakli ile ilişkili infeksiyonların küresel epidemiyolojisi dinamik bir süreç göstermiştir. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler arasındaki oran yıllar içinde değişim göstermekle beraber çok ilaca dirençli Gram-negatif çomaklar ve vankomisine dirençli enterokok oranlarında önemli bir artış gözlenmiştir (8).

Ülkemizde de hematopoetik kök hücre nakli sayısı yıllar içinde artmaktadır. Bakteriler, kemik iliği nakli ile ilişkili infeksiyonların önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Nakil hastalarından elde edilen bakteriyel izolatların etyolojisinin ve duyarlılık değişimlerinin incelenmesi uygun empirik tedavi seçimini yönlendirebilir (9). Böylece hematopoetik kök hücre nakillerinin infeksiyonlara atfedilen morbidite ve mortalite oranı nispeten azaltılabilir

AMAÇ

Bu çalışmada; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 2010 ve 2013 yılları arasında allogeneik ve olog hematoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen ilk bakteriyel infeksiyon atakları ve bu hastaların izlemi sırasında alınmış olan çeşitli kültür örneklerinde üretilen ilk bakteriyel izolatların ve bunların direnç profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Günümüzde tedavi amacıyla giderek yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanan HKH naklinin birçok komplikasyonu da mevcuttur. Özellikle başta kan dolaşımı infeksiyonu olmak üzere birçok bölgede gelişebilen bakteriyel infeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve nakil alıcısının hayatını tehdit etmektedir. Komplikasyonların azaltılması nakil süreçlerinin iyi anlaşılmasını gerekli hale getirmektedir.

Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Özellikleri

Kök hücre, kendini yenileme yeteneğine sahip olan, aynı zamanda kaynaklandığı dokuya veya başka dokulara ait özel hücre tiplerine dönüşebilen bir hücredir (10). HKHN, hematopoetik öncül hücrelerin, hematopoezi yeniden oluşturmak üzere damar yoluyla veya kemik iliğinden verilmesidir. Günümüzde, çok sayıda habis ve habis olmayan hematolojik ve otoimmün kökenli hastalığın tedavisinde farklı uygulama kaynağı (otolog veya allogeneik) ile HKHN kullanılmaktadır (Tablo 1).

Başlıca Kök Hücre Nakli Tipleri

Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Kemoterapötik ilacın dozu artırıldıkça hücre içi kalış durumu böylelikle hücre ölümüne yol açma olasılığının fazlaştığının ortaya konulması ile birlikte bazı habis hematolojik hastalıklar (multipl myelom, nüks lenfoma olguları, akut myeloid lösemi) ve solid organ tümörlerinin tedavisinde yüksek doz kemoterapi (YDKT) yer almıştır. YDKT myeloablatif olabilir ve uzamış ya da kalıcı kemik iliği aplazisine yol açabilir. O nedenle yeniden kan kök hücresinden kan hücreleri üretilmek üzere dondurulmuş halde daha önceden toplanmış hastanın kendi kan kök hücreleri infüze edilir yani otolog KHN aslında YDKT'e kan kök hücre desteğidir (11). Bu tip HKHN'de kemik iliğinin hastaliksız olması ya da az hastalık hücresi içerir olması gerekmektedir.

Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Kök hücre kaynağı sağlıklı bir vericiye aittir. Bu verici HLA doku grubu uyumlu akraba (kardeş / kardeş dışı) ya da akraba dışı bir kişi olabilir. Sağlıklı verici ile alıcının HLA tam uyumlu olması transplant başarısını artırır.

Diğer HKHN tiplerine göre farkı infüze edilen kök hücre kaynağının genetik tam uyumlu olmayan hastada graft versus host hastalığı (GVHH) denilen tepkimeye yol açabilmesidir (12). GVHH gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında GVHH gelişen hastalarda HKHN

sonrası altta yatan hastalığın daha seyrek nüks ettiği gözlenmiştir. Bu gözlem graft versus hastalık [graft versus lösemi (GVL), graft versus myelom gibi] etkisinin tanınmasına yol açmıştır. GVL etkisi büyük oranda minor MHC antijenlerine, gelişimsel olarak düzenlenmiş antijenlere veya lösemi özgün epitoplara karşı oluşan T lenfosit immün yanıtına bağlanabilir.

Allogeneik HKHN tipinde altta yatan hastalığın hem YDKT hem de sağlıklı kan kök hücreleri ile birlikte verilen ayrıca yeniden üretilen kan sistemi (hematopoez) ile gelişen bağışıklık hücreleri (T lenfositleri ve doğal katil (NK) hücreler) aracılığı ile ortaya çıkan biyolojik tepkime ile tedavisi (graft versus hastalık) hedef alınmıştır.

Tablo 1. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar

Hastalık	Allogeneik	Otolog
Akut lösemi (AL)	+	+
Kronik lösemi (KML/KLL)	+	-
Myelodisplastik sendrom (MDS)	+	-
Myeloproliferatif sendromlar (MPS)	+	-
Lenfoma (Hodgkin dışı (NHL)/Hodgkin lenfoması (HL)	+	+
Multipl myelom (MM)	+	+
Aplastik anemi (AA)/Fanconi anemisi	+	-
Talasemi	+	-
Orak hücreli anemi	+	-
Konjenital saf eritroid hücre aplazisi	+	-
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	+	-
Şiddetli kombine immün yetersizlik	+	-
Wiskott-Aldrich sendromu	+	-
Chediak-Higashi sendromu	+	-
Kalıtsal metabolik depo hastalıkları	+	-
Radyasyon ile oluşan kemik iliği yetersizliği	+	-
Meme kanseri	-	+
Germ hücreli tümörler	-	+
Renal hücreli kanser	-	+
Bazı otoimmün hastalıklar	-	+

Kök hücre kaynağının elde edildiği kişiye göre HKHN gruplandırılmaktadır.

Başlıca Kök Hücre Kaynakları

Kemik İliği

Kemik iliği genel anestezi altında ameliyathane koşullarında (asepsi-antisepsi kurallarına uygun ortam) crista iliaca'ya bu işleme uygun iğneler ile girilip bu iğnelere yerleştirilen enjektörlere 3-5cc'lik miktarlar halinde alınır .

Kemik iliği kan ile karışık elde edildiğinden aspire edilen miktar az tutulur ve iğne ucu 5-6 çekiş sonrası farklı bir alana yerleştirilir. Toplanan ürün antikoagülan bulunan ürün saklama torbasına filtreden geçirilerek aktarılır ve antikoagülan ile karışımın düzenli olmasını sağlamak amacıyla düzenli olarak sallanır. Hedef miktar hasta (alıcı) vücut ağırlığına göre ayarlanır. Genellikle 10 ml – 20 ml/kg toplanması yeterli olur. Bu durumda toplam hacim genellikle 600 - 1500 ml'dir. Yeniden kan sisteminin yapılandırılabilmesi (engrafman) için gereken toplam çekirdekli hücre sayısı 2×10^8 /hasta kg'udur. Alınan miktar, kemik iliğinin yalnızca 1/5'ini oluşturduğundan, hematolojik ve immünolojik açıdan sorun oluşturmaz (12-13). Otolog nakilde kemik iliği toplanması neredeyse terkedilmiş durumdadır. Allogeneik nakilde hastanın klinik bilgilerine göre tercih edilir. İleri yaşta hasta ya da verici olması nedeniyle GVHH riski yüksek hastalarda kök hücre kaynağı olarak sıklıkla kemik iliği kullanılır.

Çevre Kanı

Çevre kanında kök hücrelerin varlığı 30 yıldan fazla zamandır bilinmesine rağmen, çevre kanı öncül hücrelerinin klinik uygulamada kullanımı yakın zamanda başlamıştır. Kök hücrelerin kemik iliğinden çevre kanına dökülmesi mobilizasyon olarak isimlendirilir (14).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tedavi Protokolü

Hazırlama rejimi: HKHN öncesi altta yatan hastalık hücrelerinin öldürülmesi aynı zamanda yeniden sağlıklı kan sistemini üretecek kan kök hücre kaynağının yerleşebilmesi hedefiyle kemik iliğinin boş olabilmesi için YDKT bazen birlikte radyoterapi uygulanır. Bu tedavi nakil literatüründe hazırlama rejimi olarak isimlendirilir.

Allogeneik HKHN'de, hazırlama rejiminin diğer bir amacı, vericiden toplanan kan kök hücrelerinin alıcıdaki rezidüel immünolojik aktif hücreler (T ve NK hücreleri) tarafından yok edilmesini önlemek amacıyla immünosupresyon sağlamaktır

Hazırlama Rejimi Seçimi

Sadece kemoterapi içeren hazırlama rejimleri: Bu amaca yönelik kullanılan alkilleyici kemoterapötik ajanlar; busulfan (BU), melfelan (MEL), tiotepa, siklofosfamid (CY) ve ifosfamid'dir. Ayrıca karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) gibi nitrozürelere, sisplatin, karboplatin, mitoksantron, paklitaksel ve sitozin arabinosid (ARA-C), diğer kemoterapötik ajanlardır. Bir pürin analogu olan fludarabin fosfat, özellikle düşük dozda, hazırlama rejimlerinde kullanılmaktadır (15-16) (Tablo 2).

Tüm beden ışınlaması (TBI): Rutin protokoller dışında özellikle santral sinir sistemi ve testisler gibi lösemik hücre infiltrasyonunun bulunabileceği yerlerin sterilize edilmesi hedeflendiği zaman tercih edilmektedir (15,17-19).

Tüm beden ışınlamasının yapılan vakaların %20-30'unda, ölümcül interstisyel pnömoni görülmesi, özellikle akciğerler açısından, TBI dozlarının kısıtlanmasına yol açmıştır. Günümüzde uygulanan fraksiyone TBI rejimleri ile interstisyel pnömoni gelişme oranı %15'in altına gerilemiştir (19-21).

Otolog HKHN olgularında hazırlama rejimi altta yatan hastalığa göre değişir. Allogeneik HKHN olgularında hazırlama rejimi doza göre iki grupta toplanır;

-Myeloablatif hazırlama rejimleri sıklıkla siklofosfamid ile birlikte tüm beden ışınlaması ya da busulfan'ın kemik iliğinde aplaziye yol açacak dozda verilmesini kapsar. Myeloablatif dozda tedaviye rağmen tümör kök hücresi kalabilir. Allogeneik nakil grubunda söz konusu hücrelere ek tedavi sağlıklı verici hücreleri aracılığıyla gelişen GVL mekanizmasıdır (22).

-Azaltılmış dozda hazırlama rejimi ile tümör yükünde kısmi azalma ve immünoşüpresyon sağlanır. Ön planda verici kaynaklı hematopoezin başlaması ile GVL etkisinin gelişmesi hedeflenir. Bu hazırlama rejimi ile ilişkili istenmeyen etkiler daha düşük oranda gelişmektedir. O nedenle daha ileri yaş grubundaki hastalarda tercih edilen bir yöntem olmaya başlamıştır (22).

Tablo 2. HKHN’de Sıklıkla Kullanılan Hazırlama Rejimleri

Hazırlama Rejimi	Doz
Siklofosfamid (CY) (tek başına)	200 mg/kg
Busulfan / Siklofosfamid (BUCY)	12-16 mg/kg / 120 mg/kg
Siklofosfamid / Fraksiyone TBI (CY-TBI)	120 mg/kg / 1200 cGy
Siklofosfamid /Melfelan (CY-MEL)	120 mg/kg / 140 - 180 mg/m ²
Busulfan / Melfelan (BU-MEL)	16 mg/kg / 140 mg/m ²
Melfelan (MEL) (tek başına)	200 mg/m ²
Karmustin/Siklofosfamid /Etoposid (CBV)	15 mg/kg / 100 mg/kg / 60 mg/kg
BEAM	
Karmustin	300-400 mg/m ²
Etoposid	300-400 mg/m ² (4 gün)
Sitozin arabinosid (sitarabin) (ARA-C)	800 mg/m ² (4 gün)
Melfelan	140 mg/m ²
BEAC	
Karmustin	300 mg/m ²
Etoposid	300 mg/m ²
Sitarabin	800 mg/m ²
Siklofosfamid	6 gr/m ²

Antimikrobik Koruma

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında, çeşitli infeksiyonlara eğilim artar ve fırsatçı infeksiyonlar da gelişebilir. Bu dönemde ortaya çıkan infeksiyonlar, HKHN alıcılarında, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Bu nedenle, otolog HKHN grubunda bazı durumlarda, allogeneik HKHN grubunda ise her zaman, HKH alıcılarına antimikrobik profilaksi yapılır (22).

Bakteriyel İnfeksiyonlara Karşı Antimikrobik Profilaksi

Hazırlama rejimi ile ilişkili gelişen nötropeni, lenfopeni, deri ve mukoza hasarı özellikle bakteriyel infeksiyonlara eğilime yol açar. Sitopeniden toparlanma kan kök hücrelerinin kemik iliğine yerleşip üretime başlaması “engrafman” ile olur. Engrafman en az üç gün ardı sıra mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının transfüzyon desteği yapılmaksızın $>20000/\text{mm}^3$ olması demektir (23).

-Antibakteriyel ilaçlar (siprofloksasin ve metronidazol); hazırlama rejimi ile başlanır, engrafman oluşunca ya da febril nötropeni nedeniyle antibiyoterapi başlanınca kesilir (24,25).

-İntravenöz immün globulin (IVIG); genel yaklaşım olarak, hipogammaglobulinemik hastalara, hazırlama rejimi ile birlikte haftada bir kez olmak üzere, ilk 3 ay verilmektedir (26).

Viral İnfeksiyonlar

CMV enfeksiyonu profilaksisi

Allogeneik nakil alıcılarında her zaman, otolog nakil grubunda ise yüksek risk grubundaki alıcılara yapılır (27,28).

Profilaksi amacıyla uygulanan yaklaşım;

1. Tüm kan ürünlerinin lökosit filtresi ile verilmesi,
2. Gansiklovir (İV, 5 mg/kg, 12 saatte bir, engrafman sonrası 100. güne kadar)

Herpes simpleks virusu (HSV) enfeksiyonu profilaksisi

Allogeneik nakil alıcılarında, hazırlama rejimi ile birlikte asiklovir (250 mg/m², İV ya da 3x400 mg, oral) engrafman olana kadar ya da genellikle birinci ayın sonuna kadar verilir (27).

Varisella-zoster virusu (VZV) enfeksiyonundan korunma

Özellikle, VZV enfeksiyonunu önlemeye yönelik yaklaşım yapılmalıdır. Nakil sonrası geç dönemde ortaya çıkar, tespit edildiğinde, hemen uygun doz ve sürede tedavi başlanmalıdır.

Solunum yolu virusları

Özellikle, önleyici yaklaşımlar önemlidir (27).

Fungal İnfeksiyonlar

Tüm allogeneik nakil alıcılarına ve risk grubundaki otolog nakil alıcılarına, invazif *Candida* enfeksiyonu sıklığını azaltmak amacıyla, flukonazol 400 mg/gün, verilir. Yoğun kemoterapi verilecek olan AML ve MDS tanılı hastalara invazif aspergilloz profilaksisi olarak posakonazol verilirken, geçirilmiş invazif aspergilloz öyküsü olan hastalara ise, küf enfeksiyonlarına etkili ajanlar verilir (25,29,30).

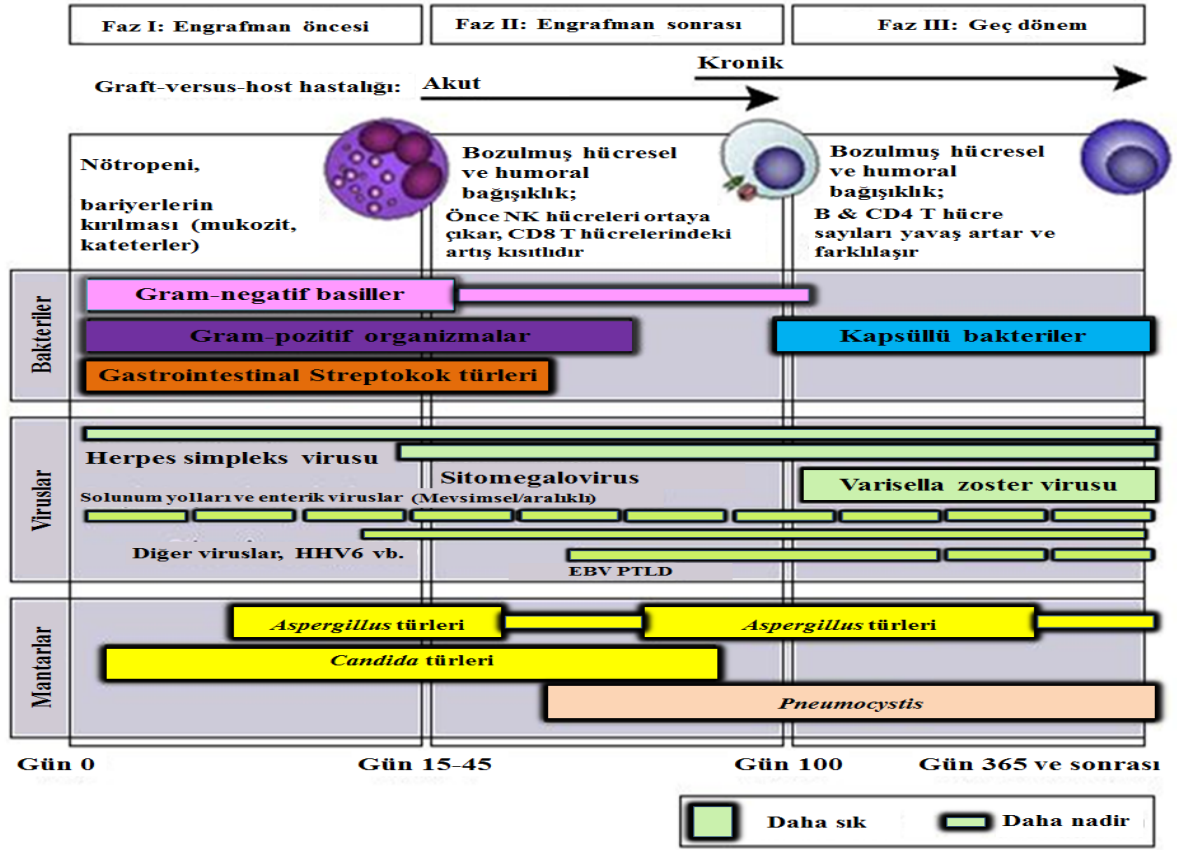
Protozoal İnfeksiyonlar

Pneumocystis jiroveci pnömonisine karşı profilaksi, hazırlama rejimi boyunca ve daha sonra engrafmanı takiben, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMZ) (TMP-SMZ fort

tabletler ile her gün veya haftada üç gün olarak) en az 6 ay verilir. Trimetoprim-sülfametoksazol alamayan hastalara, dapson veya pentamidin verilebilir (24,25).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Görülen İnfeksiyonlar

Günümüzde, HKHN'nin çok sık tercih edilen bir tedavi yöntemi durumuna gelmesi, beraberinde HKHN seyrinde görülen komplikasyonların önemini daha da artırmıştır. Bu komplikasyonlardan en önemli olanı infeksiyonlar, HKHN sonrası sıklıkla gelişen ve hayatı tehdit edebilecek kadar ağır olabilen komplikasyonlardır. HKHN gerek infeksiyon riskini artıran bir işlem olması, gerekse görülen infeksiyonların farklı şekilde seyretmesi nedeniyle dikkatli olunması gereken bir durumdur. HKHN ile ilişkili infeksiyonlar nakil öncesi, HKHN sonrası erken dönem(engrafman öncesi ve sonrası) ve geç dönem olmak üzere farklı dönemlerde incelendiği görülür. HKHN alıcılarındaki patojenlerin spektrumu, farklı zaman dilimlerinde görülen predominant immün defekte bağlı olarak değişiklik gösterir (26,27) (Şekil 1).



Şekil 1. HKHN sonrası standard profilaksi altında engrafman öncesi ve sonrası gelişen infeksiyon takvimi (22). EBV: Epstein-Barr virusu; HHV6: Human herpesvirus 6; PTLD: nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık.

Engrafman öncesi dönem

Engrafmana kadar geçen 2-6 haftalık süre engrafman öncesi dönemi kapsar. Esas sorun nütropeni ve mukozal hasardır. Erken dönem infeksiyonların %90'ı bakteriyel infeksiyonlardır.

-Nütropeni: Nütropenin derinliği ve süresinin uzunluğu ve mukoza hasarı derecesi infeksiyon riskini artırır. Nütropenik dönemin uzunluğu hazırlama rejimine, verilen kök hücre tipi ve miktarına göre farklılık gösterir. Özellikle sitozin arabinozid gibi uzamış nütropeniye yol açan kemoterapötik ajanlarla da artmış infeksiyon riski söz konusudur.

-Mukoza hasarı (Mukozit): Gastrointestinal, solunum ve genitoüriner sistemlerdeki mukozal bütünlük, çeşitli patojenlere karşı konak savunmasının ilk hattını oluşturur. Kemoterapi ve radyoterapi, mukoza hasarına neden olur. Nütrofil ve epitel hücrelerin oluşturduğu anatomik bariyer ile lokal antimikrobik proteinlerin üretiminin kaybı, barsak duvarı infeksiyonu ve ağır inflamasyonuna yol açabilir (nütropenik enterokolit) (31).

Erken engrafman dönemi ve akut GVHH

Myeloid engrafmanın ardından, ateş ve mukozit tipik olarak geriler, ciddi bakteriyel ve fungal infeksiyon riski azalır. Ancak bu dönemde GVHH koruması ya da tedavisi amacıyla verilen immünosüpresif tedaviler (Metotreksat, Siklosporin A, Kortikosteroid) nedeniyle fagositlerde gelişen kalitatif bir disfonksiyon infeksiyon riskini artırmayı sürdürür. Kortikosteroidler hücresel bağışıklık ve fagositik aktiviteyi baskılar.

Geç engrafman dönemi ve kronik GVHH

Engrafmanın ardından ilk 6 ayda CD4/CD8 oranı ve T-lenfosit reseptör sayısı düşüktür. Nakilden sonraki ilk 100 gün gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtı, mitojenlere ve antijenlere proliferatif yanıt ve T-lenfosit aracılı B-lenfositlerinden Ig üretimi hasarlıdır. Kronik GVHH olmayan olgularda birinci yılda CD4/CD8 oranı normale döner. T-lenfosit yanıtı da in vivo ve in vitro genellikle normale döner.

Geç nakil döneminde, humoral immünitadaki defekt, infeksiyonlara artmış yatkinlıkta ana rol oynar. *P. jiroveci* için trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisinin ardından tüm

infeksiyonlar durdurulabilir. Pnömonokokal infeksiyon riski *Streptococcus pneumoniae* için opsonizasyon yetmezliği ile ilişkilidir.

Komplike olmayan allogeneik HKHN hastalarında, engrafmandan 1 yıl kadar sonra T ve B lenfosit fonksiyonları genellikle düzelir.

Akraba dışı verici ya da HLA tam uyumlu olmayan verici kaynaklı kök hücre alıcılarında GVHH riski yüksek olduğundan standard dışı immünoşüpresyon uygulanır. Bu durum immün yeniden yapılanmada gecikmeye ve sonuç olarak infeksiyöz komplikasyonlarda artmış riske neden olur.

Kronik GVHH ve tedavisi hücrel ve humoral bağışıklığı baskılar. Özellikle mukozal immünite ile ilişkili sekretuar Ig salınım kusuru gelişir. Mukozal epitelyal hücreler laktoferrin, lizozim ve fosfolipaz A2 gibi çok çeşitli antimikrobik özelliği olan peptidler salgılama özelliğini kaybeder. *Aspergillus* spp ve diğer infeksiyonların sıklığı bu dönemde artar (26,27).

İnfeksiyonlarla İlişkili Genel Tanımlar

Ateş

Oral tek bir ölçümle vücut sıcaklığının $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (oral ateş $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) olması ve bu sırada ateşe neden olabilecek diğer faktörlerin bulunmaması veya bir saatten uzun süreyle vücut sıcaklığının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olarak sebat etmesi “ateş” olarak tanımlanmaktadır. Aksiller ve rektal ateş ölçümleri vücut iç sıcaklığını yansıtmadığından ve nötropenik hastalarda kolonize bakterilerin translokasyon riskinden dolayı pek önerilmez (30).

Nötropeni

Nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanmıştır. Nötropenik hastada derin nötropeni (nötrofil düzeyi $<100 /\text{mm}^3$), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin >10 gün olması infeksiyon gelişimi olasılığını belirgin olarak artıran faktörler arasındadır (32,33). Fonksiyonel nötropeni terimi, dolaşımdaki nötrofillerde bozulmuş fagositoz ve etken öldürme yeteneği gibi kalitatif defektlere yol açan hematolojik malignitesi olan hastalar için kullanılmıştır. Bu hastalar “normal” nötrofil sayılarına rağmen infeksiyon riski artmış olarak değerlendirilmektedirler (30).

Febril Nötropenik Hasta(FNH)

Kemoterapiye bağılı olarak mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup da 24-48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda tek bir oral vücut ısısının $38,3^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde olması veya bir saatten uzun bir süre ateşi $\geq 38^\circ\text{C}$ saptanan hasta olarak tanımlanmaktadır. Genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar da antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik gibi kabul edilebilir. Hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı, doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önem kazanmaktadır (30,34).

Febril Nötropenik Hastada Ateş Etiyolojisi

Nötropenik hastalarda ateş, altta yatan ciddi bir infeksiyonun tek belirtisi olabilir. Bu hastalarda en önemli mortalite nedeni infeksiyonlar olduğundan, infeksiyon riski açısından dikkatli olunmalıdır. Ateşli hastaların, nötropenik dönem boyunca tanı ve tedavisi için hızlı ve en uygun yaklaşım uygulanmalıdır (30).

FNH'lerin yönetiminde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir.

Bakteriyolojik Olarak Dökümante İnfeksiyonlar: Kan kültüründe bakteri izole edilen ancak klinik odak tanımlanmayan FNH veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta bakteriyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonlar.

Klinik Olarak Dökümante İnfeksiyonlar: Klinik olarak belirlenmiş ancak bakteriyolojik olarak etkenin gösterilemediği infeksiyonlar (örneğin; klinik olarak pnömoni, perianal infeksiyon varlığı ancak etkenin üretilmemiş olması gibi).

Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA): Ateşi olan nötropenik hastada kültürlerin steril kalıp, 3. günde henüz tanıya ulaşamadığı, etken ve odağın belirlenemediği infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (30).

Genel olarak hastaların üçte birinde infeksiyon etkeni saptanabilmektedir. En yaygın kaynak gastrointestinal sistem, akciğer ve deridir. KT sonucu ortaya çıkan mukozal hasar endojen flora bakterilerinin yol açtığı infeksiyonlara neden olmaktadır. Bunun yanında deri

bütünlüğünü bozan damar içi kalıcı kateter uygulamaları da mikroorganizmalar için giriş yeri oluşturabilmektedir (35).

İnfeksiyon Gelişebilen Vücut Bölgeleri

Nakil süreci ve uygulanan yoğun kemoterapiler konağı infeksiyonlara açık hale getirmektedir. Gastrointestinal, sinopulmoner ve genitouriner mukoza çeşitli patojenler karşı konakçı savunmasının ilk hattını teşkil eder. Kemoterapi ve radyasyon tedavisi mukozal bağışıklığı farklı düzeylerde bozabilmektedir. Koruyucu fiziksel barrier zarar gördüğünde normal flora dengesine kaybeder (36). Özellikle uzamış nötropeni, oluşan ciddi mukozal hasar ve kateterler en önemli risk faktörlerindedir (8). Çalışmalarda farklı oranlar bildirilse de bakteriyolojik olarak dökümente edilen infeksiyon kaynakları sırasıyla bakteriyemi, üriner sistem, kateter ile ilişkili ve solunum sistemi infeksiyonlarıdır (37-40).

Kan Dolaşımı İnfeksiyonları(KDİ-bakteriyemi)

Gelişmelere rağmen, bakteriyel kan dolaşımı infeksiyonu (KDİ) hematopoetik kök hücre nakli hastalarında hala en yaygın ve bazen de ölümcül olabilen bir komplikasyon olmaya devam etmektedir (41,42). Tüm HKHN alıcılarında kan dolaşımı infeksiyonu insidansı %22.0 ile %55.8 arasında değişmekte. Engrafman öncesi dönemde bu insidans anlamlı olarak daha yüksektir. Daha sonraki günlerde de GVHD, kateter ve altta yatan hematolojik hastalığın nüksü gibi nedenlere bağlı oluşabilir. Bakteriyel translokasyonun en önemli nedenleri arasında; normal gastrointestinal floradaki değişiklik, mukoza bütünlüğünün ve konak savunmasının bozulması gösterilmektedir (43).

Kateter ile ilişkili infeksiyonlar

Pürülan flebit varlığı ile beraber semikantitatif kateter ucu kültürlerinin, kan kültürü pozitifliği eşlik etsin veya etmesin, saptandığı durumlar kateter ile ilişkili infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (44). Tek başına kateter ucu kültürleri semptom (ateş, titreme veya hipotansiyon) olmadan primer kan dolaşımı infeksiyonu tanımı için kullanılmamaktadır (43,44).

Üriner Sistem İnfeksiyonları

Nozokomiyal infeksiyonların başında gelen üriner sistem infeksiyonları nakil yapılan immünokompramize hastalarda da sıklıkla gelişebilmektedir. Özellikle hazırlama rejimleri içinde kullanılan busulfan ve siklofosamid gibi kemoterapötik ajanların neden olduğu hemorajik sistit ve buna bağlı gelişen üriner retansiyon, böbrek yetmezliği gibi klinik

durumlar enfeksiyona yatkınlık yaratabilmekte. Aksi şekilde enfeksiyonlar da sistit gelişimine katkıda bulunabilmektedirler (5).

Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Pulmoner komplikasyonlar HKHN sonrası erken mortalitenin önemli bir nedenlerindedir (45). Özellikle myeloablatif kemoterapi rejimlerinin kullanıldığı nakil süreçlerinde diffüz alveoler hemoraji, pulmoner infiltratlar ve solunum yetmezliğinin gelişmesi komplikasyonlar enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığı gibi enfeksiyon tablosunu da taklit edebilmektedir (46).

Nötropenik hastada pnömoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Pnömoni varlığında dahi mikroskopik olarak PNL görülemediği tanıda karşılaşılan diğer sorunlardandır. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilirse de başlangıç postero-anterior akciğer grafisinin çekilmesi tanıda yararlı olabilmektedir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir enfeksiyon etkeninin tahmini konusunda ipuçları sağlamaktadır (47,48).

Gastrointestinal Enfeksiyonlar

Nakil sürecinin erken dönemlerinde gelişen önemli komplikasyonlardan olan mukozit, gastrointestinal sistemin tüm seviyelerinde olabilmektedir.

Özofajit düşündürülen bulgular varlığında mümkünse özofagoskopi ile alınacak doku ve sürüntü örneklerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi uygundur. Erişkinde nadir görülen nekrotizan enterokolit son zamanlarda agresif kemoterapi uygulamalarıyla artan sıklıkta görülmektedir (31). Nötropenik enterokolit/tiflit/nekrotizan enterokolit, nötropenik hasta grubunda çekum, çıkan kolon ve terminal ileumu tutan ciddi inflamatuvar gastrointestinal bir komplikasyondur (31,49). Dışkıının direkt mikroskopik incelemesi daha çok protozoonlar açısından önemlidir. *Clostridium difficile* toksini araştırılması ve bakteriler için (*Salmonella* spp. *Shigella* spp. vb.) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatifse rotavirus, sitomegalovirus (CMV) gibi viruslar veya protozoonlar (*Cryptosporidium* spp.) açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir (50).

İnfeksiyon Etkenleri

Nötropenik hastalarda ölümcül enfeksiyonların çoğu bakteriyel kökenlidir ve bakteriyel enfeksiyonların en önemli kaynağı da (>%80) hastaların endojen floralarıdır. Atağın başlangıcında bakteriler etken iken, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik alımı sonrası sekonder enfeksiyonlardan sıklıkla mantarlar sorumludur. Mantarlar aynı zamanda primer enfeksiyonlara da neden olabilirler (35). Nötropenik hastalarda sık karşılaşılan bakteriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Nötropenik Hastalarda Sık Karşılaşılan Bakteriler

Gram-Pozitif Bakteriler	Gram-Negatif Bakteriler	Anaerop Bakteriler
Koagülaz-negatif stafilokoklar (<i>Staphylococcus epidermidis</i> vd.)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Clostridium</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Propionibacterium</i> spp.
Viridans streptokoklar (<i>S. mitis</i> , <i>S. milleri</i>)	<i>Proteus</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.	
<i>Corynebacterium</i> spp. (<i>C. jeikeium</i> , <i>C. urealyticum</i>)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>Clostridium</i> spp. (<i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i>)	<i>Salmonella</i> spp.	
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Pseudomonas</i> spp. (<i>P. aeruginosa</i> dışında)	

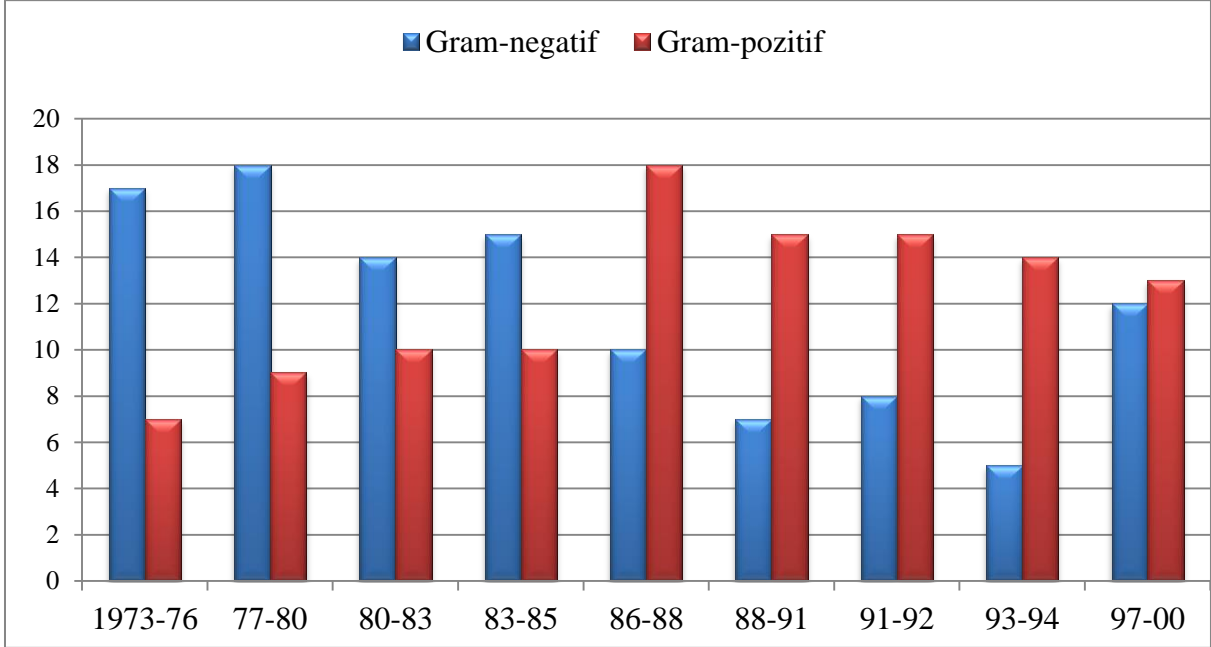
Nötropenik ve kanserli hastalarda infeksiyonlara neden olan bakterilerin spektrumunda son kırk yıl içinde önemli değişiklikler olmuştur. FNH'lerde empirik tedavinin ilk uygulamaya başlama döneminde KDI'ler %20 oranında saptanmakta idi ve çoğu merkezde etkenlerin %60-70'ini *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Klebsiella* spp. gibi Gram-negatif çomaklar oluşturmaktaydı; *S. aureus* ile oluşan infeksiyonlar da sıkı.

Özellikle 1990'lı yıllarda, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve değişik merkezlerce saptandığı gibi bu etken profilinde önemli değişiklikler olmuş, FNH'lerin baskın etkeni olan Gram-negatif çomaklarda oran olarak azalma saptanmış ve Gram-pozitiflerin sıklığı %50-70 oranlarına ulaşmıştır. Özellikle *Enterococcus* spp., viridans streptokok ve diğer streptokok infeksiyonlarında artışlar kayıt edilmiştir. FNH'lerin flora ve etkenlerinde Gram-pozitif bakterilerin artmasından sitozin arabinozid gibi güçlü

kemoterapotik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit, derin ve uzun süreli nötropeni, uzun süre kalıcı damar içi kateterler, florokinolon ve ko-trimoksazol profilaksisi, anti-asit ve H2 reseptör blokerlerinin kullanılması gibi faktörler sorumlu tutulmuştur.

Yapılan meta-analizler kinolon profilaksisinin nötropenik ve kanserli hastalarda Gram negatif bakteri kaynaklı KDI'leri azalttığını, ancak Gram-pozitif bakteri kaynaklı KDI'leri önleyemediğini ortaya koymuştur. Artan kateter uygulamaları koagülaz-negatif stafilokok (KNS) ilişkili KDI'lerde artışa neden olmuştur (51-54).

EORTC-IATG (International Antimicrobial Therapy Group)'nin 1985-2000 yılları arasında yaptığı çalışmada KDI'lerdeki etkenlerin yıllara göre dağılımı Şekil 2'de özetlenmektedir (52).



Şekil 2. Yıllara göre bakteriyel etyoloji dağılımı (52).

Yıllar içerisinde KDI'lerde meydana gelen bu değişimin nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte kanser tedavisinin daha yoğun yapılmasının, mukozal bariyerlerde ciddi hasara yol açarak daha şiddetli mukozit ve diyare yaparak Gram-pozitif floranın enfeksiyona yol açma riskini artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca kanser hastalarına geçmişe oranla daha sık kalıcı intravenöz kateterlerin kullanılması stafilokok enfeksiyonlarının sıklığındaki artışı açıklayabilir (52).

Son 20 yılda dünyada olduğu gibi ülkemizde de febril nötropenik hastaların enfeksiyon etkenleri arasında Gram-pozitif bakterilerin sıklığının arttığı bildirilmekteyse de Gram-negatif

bakteriler yeniden önem kazanmakta ve merkezler arasında farklar bulunmaktadır (32,38,55). Özellikle 2000 li yıllardan sonra yapılan çalışmalarda Gram-negatif bakterilerin daha baskın olduğu görülmektedir. Çağatay ve arkadaşları (56)'nın yaptıkları çalışmada, 238 febril nütropeni atağında %69 oranında etken olarak Gram-negatif çomak saptanmıştır. Gençler ve arkadaşları (38)'nin yaptıkları 5.5 yıllık bir çalışmada, 331 hastanın 410 febril nütropeni atağında infeksiyon etkenlerinin %63'ünü Gram-negatif bakteriler oluşturmuştur. Yine Hamidi ve arkadaşları (37)'nin hematolojik maligniteli nütropenik hastalarda yaptıkları çalışmada, Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenler arasındaki oran 2.8 olarak Gram-negatifler lehine sonuçlanmıştır. En son değerlendirilen bu üç çalışmada da en sık etkenin *E. coli* olduğu dikkati çekmiştir.

Yapılan birçok çalışmada etkenlerin dağılımı ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta ünitelere göre değişiklik göstermekle birlikte Gram-negatif bakterilerin sıklığında bir artış söz konusudur. Çalışma sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Bu hastalardaki bakteriyolojik spektrum değişikliğini etkenlerin direnç paternlerindeki değişim izlemiştir. Metisiline dirençli stafilokoklar, penisiline dirençli streptokoklar, glikopeptitlere dirençli enterokoklar, bazı stafilokoklarda glikopeptidler için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerinin yükselmesi, yeni beta-laktamlara, aminoglikozidlere ve florokinolonlara dirençli *P. aeruginosa*, intrensek dirence sahip *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*, ESBL yapan *E. coli* ve *K. pneumoniae* bu direnç paternindeki değişime örnek olarak verilebilir.

Stafilokoklarda metisilin direncine tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artan oranlarda rastlanmaktadır. KNS'lerde metisilin direncinin *S. aureus*'a göre çoğunlukla 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmaktadır (57).

Tablo 4. Dünyadan ve Ülkemizden Bildirilen Bazı Çalışmalarda Bakteriye Etyoloji Dağılımı

Kaynak	Gram-Pozitif Bakteriler (%)	Gram-Negatif Bakteriler (%)	Polimikrobik (%)
Tumbarello <i>et al.</i> (25)	57.1	37.8	5.1
Klastersky <i>et al.</i> (62)	57	34	10
Norgaard <i>et al.</i> (73)	35	50	14
Elting <i>et al.</i> (74)	46	42	10
Kanafani <i>et al.</i> (75)	29.7	70.3	-
Baysallar <i>et al.</i> (82)	69	31	-
Arıkan <i>et al.</i> (83)	34.4	56.8	-
Erol <i>et al.</i> (84)	73.6	25.9	-
Özden <i>et al.</i> (85)	56	44	-
Celkan <i>et al.</i> (81)	62	34	-
Paul <i>et al.</i> (76)	31.8	63.4	-
Baskaran <i>et al.</i> (77)	39.7	60.3	-
Butt <i>et al.</i> (78)	43	57	-
Velasco <i>et al.</i> (79)	32	56	-
Hamidi <i>et al.</i> (38)	27	73	-
Gençer <i>et al.</i> (39)	37	63	-
Çağatay <i>et al.</i> (45)	25	69	-
Tabak <i>et al.</i> (80)	25	74	-

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'in, hem kolonizasyon hem de infeksiyon etkeni olarak sıklığında son yıllarda önemli artışlar olmuştur. Hematoloji-onkoloji üniteleri (özellikle nütropenik hastalar) VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu açısından riskli ünitelerdir

ve buralarda VRE ilişkili salgınlar ortaya çıkabilmektedir. VRE kolonizasyonu için daha önce uzun süreli seftazidim, vankomisin, metronidazol gibi antibiyotiklerin kullanımı, uzun süre hastanede yatmak, konağın bağışıklık sisteminde sorunlar bulunması, KT, kemik iliği transplantasyonu (KİT), nötropeni saptanan risk faktörleri arasında olup bu durumlar hematoloji-onkoloji birimlerinin VRE için önemli bir kaynak olabileceğine işaret etmektedir (58,59).

Son zamanlarda viridans streptokokların, sıklığı ve antimikrobiklere direnç oranlarındaki artış dikkati çekmektedir. Direncin nozokomiyal kökenler ve immüdüşkün hasta örneklerinde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Penisiline dirençli *S. pneumoniae* ve viridans grubu streptokok suşlarının sıklığı az olmakla birlikte ağır infeksiyonlara neden olabilmektedirler. Viridans streptokoklara bağlı KDİ geçiren FNH'lerin genel olarak kinolon veya ko-trimoksazol profilaksisi alan hastalar olduğu ve bu hastaların çoğunda ciddi sepsis bulguları geliştiği rapor edilmiştir (58,60).

P. aeruginosa, *E. coli* ve *Klebsiella* spp. FNH'lerde oran olarak azalmalarına rağmen halen en sık rastlanan etkenler arasındadır. Daha önceki dekatlara göre bu bakterilerde özellikle artan direnç oranları dikkati çekmektedir.

ESBL yapan *E. coli* ve *Klebsiella* spp. bu direnç paternindeki değişime örnek olarak verilebilir. ESBL üreten bakteriler sıklıkla çoklu ilaç direncine de sahiptir. Bu ESBL yapan etkenler sıklıkla sadece karbapenemlere duyarlıdır. Son yıllarda karbapenemlerin yoğun kullanımına bağlı karbapenemaz üreten *Klebsiella* spp., karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının oranında artış gözlenmektedir. *P. aeruginosa*'da değişen direnç mekanizmalarıyla beta-laktam, aminoglikozid ve kinolonlara karşı direnç geliştirebilmekte hatta panrezistan kökenlerle karşılaşmaktadır (35,58).

Acinetobacter baumannii ve *Serratia marcescens* hematoloji onkoloji ünitelerinde infeksiyonlara bazen de salgınlara neden olan çoklu antibiyotik direnci gösteren diğer önemli bakteriler arasında hatırlanmalıdır. Bu dirençli türlerin tanınması organizmaya özgün antibiyogramların dikkatlice yorumlanmasını gerektirmektedir (35,58,61).

S. maltophilia, son yıllarda görülme sıklığı artmış bir diğer bakteridir. Belirlenmiş risk faktörleri nötropeni, kateter varlığı, profilaktik kinolon kullanımı, aminoglikozid, sefalosporin ve karbapenem ile tedavidir. Nozokomiyal pnömoni, KDİ, üriner sistem infeksiyonları ve diğer infeksiyonlara neden olabilen bir bakteridir. Kendine özgü direnç paternine sahip olup

karbapenemlere dirençli, ko-trimoksazole duyarlıdır. Ciddi infeksiyonlarda tikarsilin klavulanik asit ve ko-trimoksazol veya minosiklin kombinasyonu önerilmektedir (57,58,62).

Anaerobik infeksiyonlara nütropenik konakçıda nispeten seyrek olarak rastlanır. Ancak ağız ve sindirim sisteminin normal florasında yer almaları nedeniyle her zaman potansiyel bir etken olarak genellikle polimikrobiyal infeksiyon yaptıklarını hatırd tutmak gerekir. En sık perianal selülit ve nekrotizan jinjivite yol açarlar. Etkenlerin en önemlileri *Bacteroides fragilis* ve diğer *Bacteroides* türleridir. Büyük çoğunluğunun β -laktamaz sentezlediği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle KT alan ve antibiyotik kullanan hastalarda *C. difficile*'ye bağlı diyare ve psödomembranöz enterokolit gelişebilir (58).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 6 Ekim 2013 tarih ve 1447 sayılı kararıyla etik açıdan onaylanan bu çalışma İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde yatan HKH nakli yapılmış ve İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (İHKM) konsültan hekimleri tarafından günlük vizitlerle izlenen hastalar üzerinde yapıldı.

Çalışma retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı.

Hastalar ve Metod

Bu çalışmada Ocak 2010 - Aralık 2013 tarihleri arasında allogeneik ya da otolog HKH nakli yapılan toplam 195 hasta geriye dönük olarak incelendi.

Hasta bilgileri; Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (EBMT)'nin veri toplama formları, hasta dosyaları, doktor notları ve epikriz kayıtlarından alındı.

Hazırlık rejimi olarak hastaların durumuna göre myeloablatif, azaltılmış dozda (RİC) kemoterapi ya da non-myeloablatif rejimler kullanılmıştı. Allogeneik HKHN yapılan hastaların tümüne GVHD profilaksisi için siklosporin ve metotreksat verilmişti.

Takiplerinde orta ve şiddetli düzeyde GVHD gelişen hastalara yüksek doz intravenöz metilprednizolon infüzyonu yapıldı.

Hematopoez uyarımı için hastalara naklin +1'inci gününden itibaren lökosit engraftmanına kadar G-CSF infüzyonu başlandı. Hastaların mutlak nötrofil sayılarının en az üç gün ardı sıra $>500/\text{mm}^3$, trombosit sayısı transfüzyon desteği yapılmaksızın $>20\ 000/\text{mm}^3$ olması nötrofil ve trombosit engraftmanı olarak kabul edildi.

Tüm allogeneik nakil alıcılarına, otolog nakil grubunda ise yüksek risk grubundaki alıcılara naklin -8'inci günü başlanmak üzere engraftmana kadar 500 mg/gün günde iki kez siprofloksasin verildi. Yine nakilden 8 gün önce başlanmak üzere nakil sonrası 100 güne kadar 400 mg/gün flukonazol ve 3x400 mg/gün asiklovir planlandı. Ko-trimoksazol (160/800 mg) günde iki kez olmak üzere nakilden 8 gün önce başlanmak üzere nakil gününe kadar verilip daha sonra engraftmandan sonra tekrar başlanarak nakilden sonraki 100 güne kadar verildi.

Hematopoetik kök hücre infüzyonu için her hastaya Hickman tipi damar içi kateter kullanıldı. Kateterde infeksiyon şüphesinin olması veya kalıcı kateterin işlev görmemesi durumunda intravenöz uygulamalar için geçici santral venöz kateterler uygulandı. Hastaların bakımı kontrollü girişi olan tek kişilik odalarda yapıldı. Antiseptik solüsyonlar ile ellerin dikkatli yıkanması zorunlu tutuldu.

İnfeksiyon Kliniği Tanımı ve Veri Toplama

Kök hücre nakli yapılan hastalar taburcu oluncaya kadar günlük olarak İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı konsültanları tarafından takip edildi.

Oral tek bir ölçümle vücut sıcaklığının $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (oral ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) olması ve bu sırada ateşe neden olabilecek diğer faktörlerin bulunmaması veya bir saatten uzun süreyle vücut sıcaklığının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olarak sebat etmesi “ateş” olarak tanımlandı. Mutlak nötrofil sayısı $\leq 500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında iken 24-48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesinin beklendiği durum “nötropeni” olarak tanımlandı (30).

Kan kültüründe bakteri izole edilen ancak bir odak tanımlanmayan FNH'nin klinik tablosu ya da herhangi bir anatomik bölgedeki inflamasyon bulguları ve/veya belirtilerinin varlığı ile beraber patojen bakterinin izole edildiği durum “Bakteriyolojik Olarak Dökümante İnfeksiyon” olarak tanımlandı.

Hazırlık evresi ve engrafman öncesi periyod (0-14 gün) “erken” dönem, engrafman sonrası ve taburculuğa kadar geçen süre (>14 gün) “geç” dönem olarak tanımlandı. Hastalar nakil sonrası 3. aya kadar takip edildi.

Hastaların nakil süreci içinde gelişen ve bakteriyolojik olarak dökümante infeksiyon tanımına uyan ilk infeksiyon atağındaki kültür sonuçları değerlendirmeye alındı. Takiplerinde ilk infeksiyon atağından sonraki kültür sonuçları ile naklin ilk 3 ayından sonraki ataklar çalışma dışında tutuldu.

Hastaların nötropeni durumları da kültürün pozitif saptandığı ana göre sınıflandırıldı. Kültür pozitifliğinde hasta nötropeninin ilk 7 gününde ise “kısa”, 7 günden daha uzun süredir nötropenik ise “uzamış” nötropeni olarak değerlendirildi (30).

İnfeksiyon düşünülen hastalar tam bir fizik muayene yapılarak infeksiyonun olası lokalizasyonu saptanmaya çalışıldı.

Kan dolaşımı infeksiyonu; klinik belirti ve bulguların (ateş, titreme veya hipotansiyon) varlığı ile birlikte kan kültüründe bakterinin izole edilmesi olarak tanımlandı. KNS, *Corynebacterium* spp. ve *Propionibacterium acnes* gibi deri florası bakterileri üretildiğinde en az iki şişe kan kültüründe veya ardışık farklı günlerde en az iki şişe kan kültüründe veya bir şişe kan kültürü ile birlikte başka bir odaktan alınan kültürde aynı etkenin üretilmesi anlamlı olarak kabul edildi (44,51).

Primer bakteriyemi; kan kültüründeki anlamlı üreme dışında kaynak olarak değerlendirilecek herhangi bir odak saptanamayan hastalar için, sekonder bakteriyemi ise; kan kültürü üremesi ile eşzamanlı başka bir odakta (kateter, üriner sistem, akciğer vs.) benzer etkenin üretildiği üreme varlığında kullanıldı (51).

Kateterle ilişkili üreme; pürülan flebit varlığı ile beraber semikantitatif kateter ucu kültürlerinin, kan kültürü pozitifliği eşlik etsin veya etmesin, saptandığı durumlar kateter ile ilişkili infeksiyonlar olarak tanımlandı (44). Ayrıca kateter ve periferik venden eşzamanlı alınan kan kültürlerinden, kateterden alınan kan kültürünün periferik venden alınan kan kültüründen ≥ 2 saat önce üremesi veya sadece kateterden alınan kan kültürü üremesi ile birlikte klinik olarak KDİ bulgularının olmadığı durumlar kateterle ilişkili üreme olarak değerlendirildi (63). Tek başına pozitif kateter ucu kültürleri semptom (ateş, titreme veya hipotansiyon) olmadıkça primer kan dolaşımı infeksiyonu olarak kabul edilmedi (43,44).

Alınan kan kültüründe aynı sette birden fazla etkenin izole edildiği febril nötropenik ataklar polimikrobiyal KDİ olarak tanımlandı.

Antibiyotik Kullanım İlkeleri

Hastalarda febril nötropeni geliştiğinde profilaktik antibiyotikler empirik tedavi rejimlerine değişildi. Empirik tedavi karbapenem monoterapisi veya piperasilin/tazobaktam, sefepim, sefoperazon/sulbaktam \pm aminoglikozid kombinasyonundan oluşmaktaydı.

Bazen tedavi rejimi; hastanın kliniği, antibiyotik kullanım öyküsü ve yakın zamanda var olan kültür sonucuna göre şekillendirildi. Ateşin devam etmesi, kateter ile ilişkili infeksiyon şüphesinde veya kan kültüründe Gram-pozitif patojen izole edildiğinde empirik tedaviye glikopeptid eklendi (30).

Kültür Örneklerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Hastanın ateşi yükseldiğinde, olası infeksiyon bölgelerinden kültür örnekleri alındı.

Empirik tedavi başlanmadan önce biri kateter lümeninden diğeri periferik venden olmak üzere en az iki set kan kültürü alındı. Ateş varlığında veya infeksiyon şüphesi olduğunda kan kültürü ile beraber idrar, balgam veya bronkoalveolar lavaj (BAL) ve deri lezyonlarından da kültür örnekleri alındı. Sebat eden ateş durumunda veya yeni ateş epizodunda bu işlem tekrarlandı.

Kültür için alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemeleri ve etkenlerin direnç çalışmaları İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Kan kültürleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kültür sistemi kullanılarak değerlendirildi. Kültürler, negatif olarak değerlendirilmeden önce cihazda 7 gün inkübe edildi. İdrar kültürleri için steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri % 5 kanlı agar (bioMérieux, Fransa) ve "eosin methylene blue" (EMB) agarına kantitatif yöntemle ekildi. Diğer klinik örnekler (balgam, yara ve boğaz sürüntü örnekleri) %5 kanlı agar, MacConkey agarı, çikolata agarı ve Sabouraud besiyerlerine de ekildi. Besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilip üreme saptanan kültür plakları işleme alındı. Üreyen bakteriler klasik biyokimyasal metodlarla tanımlandı; gereğinde ticari identifikasyon kitleri (API, bioMérieux, Fransa) kullanıldı.

Kültür örneklerinde üreyen bakteriler klasik yöntemlerle tanımlandıktan sonra antibiyotik duyarlılık durumları National Committee for Clinical Laboratory Standards Institute önerilerine göre araştırıldı. Gram-negatif çomaklarda ESBL araştırmak için CLSI tarafından önerilen tarama testi uygulandı. Buna göre üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam için normalde uygulanan zon çaplarından daha düşük tutulmuş zon çaplarına göre ölçüm yapıldı ve dirençli bulunanlar ESBL yapan suş olarak kabul edildi (64).

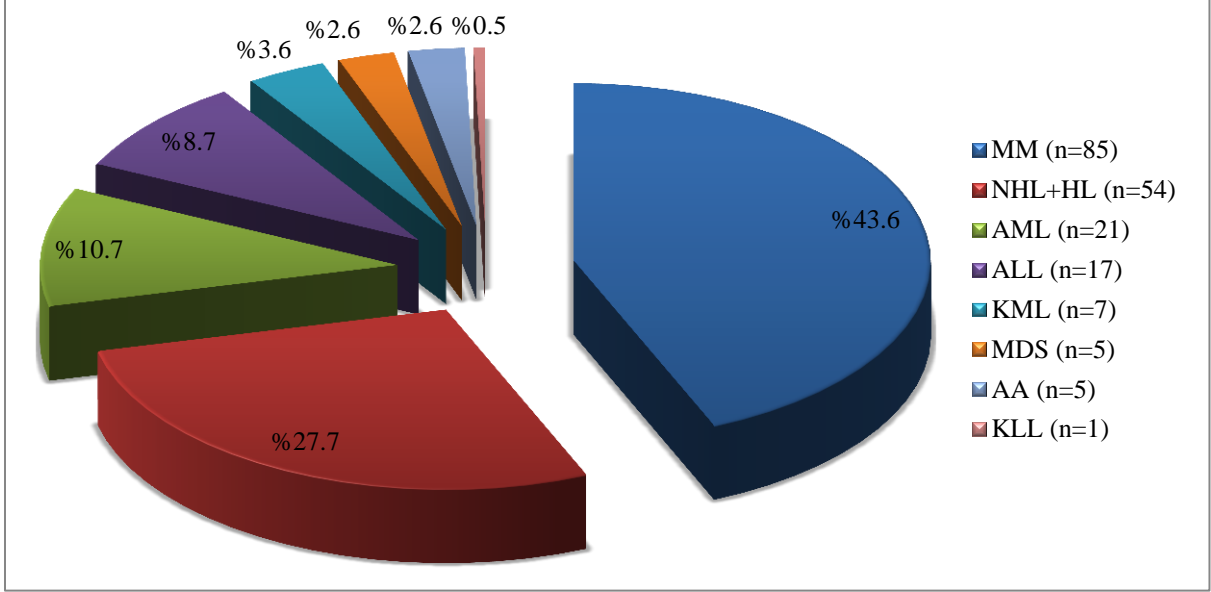
Mikrobiyolojik bilgiler için İHKM laboratuvar veri tabanı kullanıldı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde χ^2 testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standard sapma ve ortanca + alt ve üst değer biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Korelasyon analizlerinde parametrik veriler için Pearson testi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p değeri ile yorumlandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 2010 ile 2013 yılları arasında 128'i otolog, 67'si allogeneik olmak üzere toplam 195 HKH nakli yapılmıştı. HKN için seçilen hastaların 85'i (%43.6) multipl myelom (MM), 54'ü (%27.7) lenfoma [19'u Hodgkin lenfoması (HL), 35'i Hodgkin dışı lenfoma (NHL)], 21'i (%10.7) akut myeloid lösemi (AML), geri kalan hastaların da aplastik anemi, kronik myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi tanıları vardı (Şekil 3).



Şekil 3. İzlenen tüm hastaların primer tanıları. AML: Akut myeloblastik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MM: Multipl myelom, NHL: Hodgkin dışı lenfoma, HL: Hodgkin lenfoması, AA: Aplastik anemi, KLL: Kronik lenfositik lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom

Çalışma kapsamına yalnız bakteriyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyonu olan hastalar alındı. Bakteriyolojik olarak dökümanite edilmemiş ya da klinik olarak viral enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalar çalışma dışında tutuldu.

İzlenen 195 hastadan 96 (%49.23)'sında enfeksiyonun lokalizasyonunu ortaya koyacak biçimde kültür pozitifliği saptandı. İzole edilen etkenler değerlendirildiğinde; tüm enfeksiyon ataklarının 52 (%54.2)'sinde Gram-negatif bakteriler 43 (%44.8)'ünde ise Gram-pozitif bakteriler, 1 (%1.0)'inde ise polimikrobik etyoloji saptandı. Üreyen bakteriler ve saptanan enfeksiyonların lokalizasyonları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. İnfeksiyon Bölgeleri ve Üretilen Bakterilerin Nakil Dönemine ve Hasta Gruplarına Göre Dağılımı

	Erken Dönem		Geç Dönem	
	Otolog (n=58)	Allogeneik (n=24)	Otolog (n=3)	Allogeneik (n=11)
İnfeksiyon bölgeleri ve üretilen bakteriler				
Kan dolaşımı infeksiyonu (n=39)	21	12	-	6
<i>E. coli</i> (n=10)	4	5	-	1
<i>K. pneumoniae</i> (n=10)	5	2	-	3
<i>Enterobacter</i> spp (n=3)	1	2	-	-
KNS (n=12)	9	1	-	2
<i>S. aureus</i> (n=3)	2	1	-	-
Non hemolitik streptokoklar (n=1)	-	1	-	-
Pnömoni (n=7)	5	1	-	1
<i>K. pneumoniae</i> (n=3)	3	-	-	-
Enterokoklar (n=2)	1	1	-	-
KNS (n=1)	-	-	-	1
<i>Acinetobacter</i> spp. (n=1)	1	-	-	-
Üriner sistem infeksiyonu (n=28)	14	10	1	3
<i>E. coli</i> (n=13)	7	6	-	-
<i>K. pneumoniae</i> (n=5)	2	-	-	3
Enterokoklar (n=7)	3	3	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1)	1	-	-	-
<i>Flavobacterium indologenes</i> (n=1)	1	-	-	-
Polimikrobiyal üreme (n=1)	-	1	-	-
Kateter ile ilişkili infeksiyon (n=19)	15	1	2	1
KNS (n=13)	10	1	1	1
<i>S. aureus</i> (n=3)	3	-	-	-
<i>Enterobacter</i> spp (n=2)	1	-	1	-
<i>K. pneumoniae</i> (n=1)	1	-	-	-
Yara infeksiyonu (n=1)	1	-	-	-
<i>S. aureus</i> (n=1)	1	-	-	-
Apse (n=1)	1	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1)	1	-	-	-
Otitis externa (n=1)	1	-	-	-
<i>Enterobacter</i> spp (n=1)	1	-	-	-

Bakteriyolojik olarak dökümanite edilmiş infeksiyonu olan 96 hastanın 35'ine (%36.5) allogeneik, 61'ine (%63.5) ise otolog HKN yapılmıştı. Bakteriyolojik olarak dökümanite edilmiş infeksiyonların, allogeneik nakil yapılan tüm hastalardaki oranı %52.23 (67 hastanın 35'i) iken; otolog nakil yapılan tüm hastalardaki oranı %47.65 (128 hastanın 61'i) idi. Hastaların 54'ü erkek (%56.25), 42'si kadın (%43.75) idi. Ortanca yaşları 46.5 (sınırlar 18-

65) olup, otolog HKHN yapılanların yaş ortalaması (48.25 ± 13.17) daha yüksekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların altta yatan primer malignitelerinin dağılımı incelendiğinde ilk sırada multipl myelom ($n=38$, %39.6), ikinci sırada lenfomalar (NHL ve HL) ($n=26$, %27.1) yer almaktaydı. Olguların demografik özellikleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri

Özellikler ve Primer Hastalıkları	Tüm hastalar	Hasta Grupları	
		Otolog	Allogeneik
Hasta sayısı	96	61	35
Cinsiyet (erkek/kadın)	54/42	34/27	20/15
Ortanca yaş (sınırlar)	46.5 (18-65)	51 (18-65)	31 (18-54)
MM	38	38	-
HL	14	13	1
AML	13	-	13
NHL	12	9	3
ALL	8	1	7
AA	5	-	8
MDS	3	-	3
KML	2	-	2
KLL	1	-	1

AML: Akut myeloblastik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MM: Multipl myelom, NHL: Hodgkin dışı lenfoma, HL: Hodgkin lenfoması, AA: Aplastik anemi, KLL: Kronik lenfositik lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom

Hastalardan 85 (%88.5)’ine hazırlık rejimi kemoterapisi olarak myeloablatif rejimler tercih edilmişti. Dokuz hastaya azaltılmış dozda (RİC), ikisine de non-myeloablatif hazırlama rejimi kullanılmıştı.

Hastaların nakil için ortalama yatış süresi 49.98 ± 28.89 gündü. Allogeneik HKHN yapılan (73.97 ± 33.28) hastaların yatış sürelerinin, otolog HKHN yapılan (36.21 ± 12.89) hastalara oranla daha uzun olduğu görüldü.

Allogeneik nakil yapılanlarda (35/67) otolog nakil yapılanlara (61/128) oranla daha fazla patojen izole edildi. Allogeneik HKH nakli yapılanlarda nakilden ortalama 16.17 ± 21.95 gün sonra kültür pozitifliği saptanırken otolog HKHN yapılanlarda ise bu ortalama 6.89 ± 7.67 gündü. Hastalarımızın çoğunun (82/96; %85.4) enfeksiyon tablosu ile sonuçlanan ilk febril

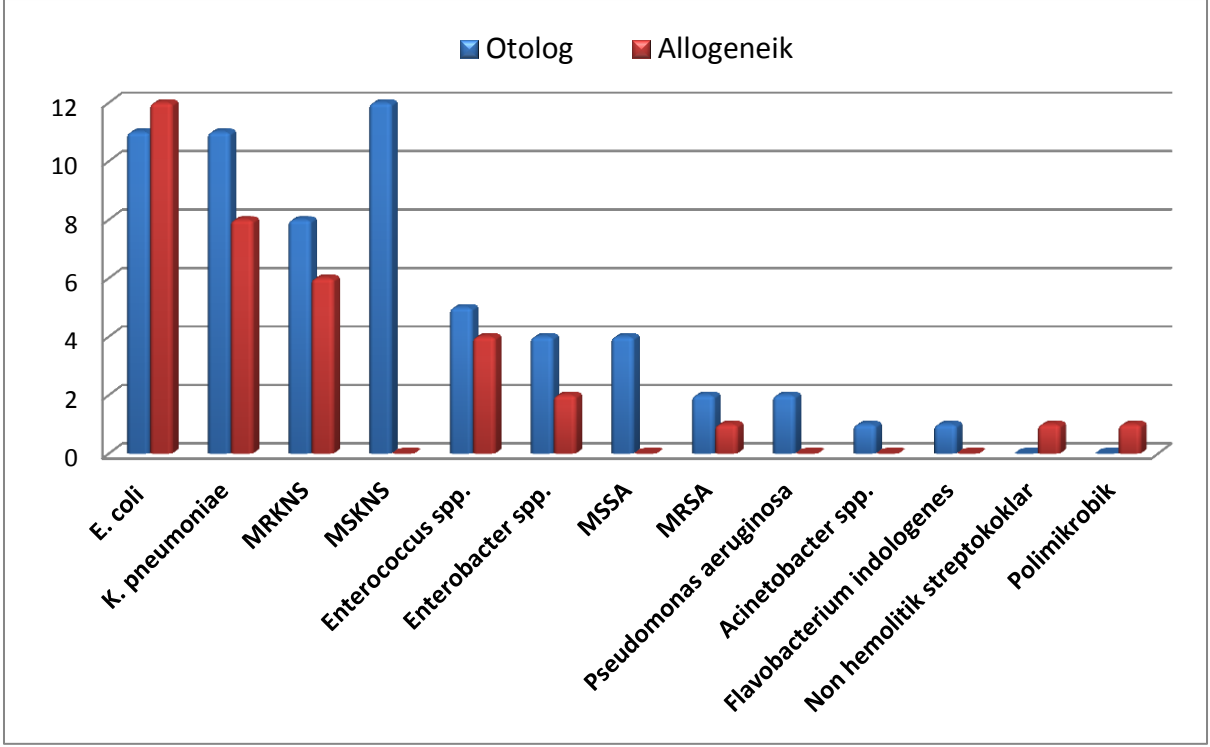
atağı nakil işleminin erken döneminde saptandı ($p<0.001$). Bu seksen iki atağın 58 (%70.7)'i otolog grubunda, geri kalan 24 (%29.3)'ü allogeneik nakil yapılan grupta gelişti. Geç dönemde saptanan infeksiyonlarda allogeneik nakil yapılan hastaların oranı anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.001$). Ancak 35 allogeneik hastanın 11'inde geç dönem infeksiyon gelişirken, 61 otolog HKH nakli yapılan hastanın sadece 3'ünde geç dönem infeksiyon tablosu geliştiği fark edildi. Kültür pozitifliği saptandığında hastaların %78.1'i febril nötropenikti. Bunların da %73.3'ü nötropenin ilk 7 günü içinde idi ($p=0.001$). Uzamış nötropenik dönemde (>7 gün) kültür pozitifliği saptanan hastaların büyük çoğunluğunu (14/20) allogeneik HKH nakli yapılan hastalar oluşturmaktaydı. Nötropenik olmayan dönemde saptanan kültürlerde otolog nakil yapılan hastaların payı (12/21) daha fazlaydı.

Tüm olgular içinde kan dolaşımı infeksiyonu %40.6 oranla ilk sırada yer aldı. İkinci sırada üriner sistem infeksiyonu (% 29.2) görüldü. Bunları sırasıyla kateter infeksiyonu (%19.8) ve pnömoni (%7.3) tabloları izledi. Allogeneik ve otolog nakil yapılan hasta grupları içinde de bu sıralamada benzerlik vardı (Tablo 7).

Tablo 7. İnfeksiyon Kaynaklarının Genel ve Hasta Gruplarına Göre Dağılımı

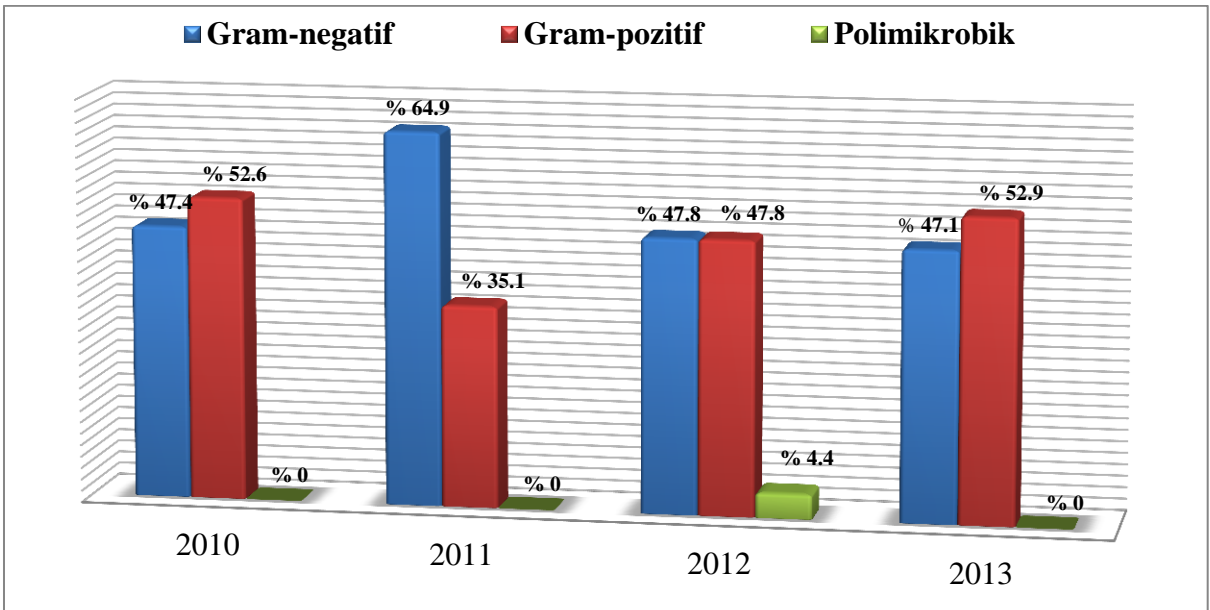
	Hasta grupları		Toplam n (%)
	Allogeneik n (%)	Otolog n (%)	
Hemokültür	18 (46.2)	21 (53.8)	39 (40.6)
İdrar kültürü	13 (46.4)	15 (53.6)	28 (29.2)
Balgam kültürü	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (7.3)
Kateter ucu kültürü	2 (10.5)	17 (89.5)	19 (19.8)
Yara kültürü	- (0.0)	1 (100.0)	1 (1.0)
Apse kültürü	- (0.0)	1 (100.0)	1 (1.0)
Kulak akıntı kültürü	- (0.0)	1 (100.0)	1 (1.0)
Toplam	35	61	96 (100.0)

Allogeneik HKHN yapılan hasta grubundaki 35 infeksiyon tablosunun %62.9'unda Gram-negatif patojenler izole edilirken otolog hasta grubunda ise %49.2 oranında Gram-negatif bakteri saptandı. Gram-pozitif bakteri izolasyon oranının otolog nakil yapılan grupta (31/43; %72.1) allogeneik nakil yapılan gruba (12/43; %27.9) kıyasla anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p=0.042$). Gram-pozitif bakteriler içinde ilk sırada KNS'ler (26/43; %60.5) (MRKNS 14/43; %32.6 ve MSKNS 12/43; %27.9) yer alırken bunu sırasıyla enterokoklar (9/43; %20.9) ve *Staphylococcus aureus* (7/43; %16.3) (MRSA 3/43; %7.0 ve MSSA 4/43; %9.3) izledi. Gram-negatif patojenlere bakıldığında ise *E.coli*'nin (23/52; %44.2) en sık izole edilen etken olduğu görüldü. *K. pneumoniae* %36.5 oranla ile ikinci sırada yer alırken *Enterobacter* spp. (%11.5) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%3.8) bu sıralamayı takip etti (Şekil 4).



Şekil 4. Kültürlerde üretilen etkenler ve hasta gruplarına göre dağılımı.

Dört yıllık çalışma süresi içinde saptanmış tüm infeksiyon ataklarının %54.2'sinde Gram-negatif patojenler izole edildi. Yıllara göre dağılım incelendiğinde naklin diğer yıllara oranla çok daha fazla yapıldığı 2011 yılında Gram-negatif etkenler (24/37; %64.9) lehine anlamlı bir artış görülürken ($p=0.012$), diğer yıllarda Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenler arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.105$). Yıllara göre dağılım Şekil 5'te özetlenmektedir.



Şekil 5. Yıllara göre bakteriyel etyoloji dağılımı.

Erken Dönem İnfeksiyonları

Dört yıl içinde yapılan 195 nakil işlemi sırasında gelişen 96 bakteriyolojik olarak dökümanite infeksiyon tablosunun 82'si (%85.4) nakil işleminin erken döneminde geliştiği görüldü (58'i otolog, 24'ü allogeneik) (Tablo 8). İnfeksiyonların sayısı açısından erken dönemdeki infeksiyonlar lehine olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Erken dönemde otolog ve allogeneik HKHN yapılan hastalarda gelişen infeksiyon sayıları arasında anlamlı fark saptandı (otolog hastalarda oran 58/61 iken allogeneik hastalarda 24/35) ($p<0.001$). Bu infeksiyonların %40.2'sini kan dolaşımı, %29.3'nü üriner sistem, %19.5'ni kateter ile ilişkili infeksiyon ve %7.3'nü ise pnömoni oluşturmaktaydı. Erken dönemde gelişen tüm infeksiyon tablolarının %53.7'sinde Gram-negatifler, %45.1'inde ise Gram-pozitif patojenler etkendi. *E. coli* ve KNS'ler kültürlerde en baskın üretilen patojenlerdi.

Tablo 8. Erken Dönem İnfeksiyonları

İnfeksiyon Bölgeleri ve Üretilen Patojenler	Tüm Hastalar (82/96)	Hasta Grupları	
		Otolog (58/61)	Allogeneik (24/35)
Kan dolaşımı infeksiyonu	33	21	12
Üriner sistem infeksiyonu	24	14	10
Kateter ile ilişkili infeksiyon	16	15	1
Pnömoni	6	5	1
Diğer	3	3	-
Gram-pozitif bakteriler			
KNS'ler	21	19	2
<i>S. aureus</i>	7	6	1
Enterokoklar	8	4	4
Diğer*	1	-	1
Gram-negatif bakteriler			
<i>E. coli</i>	22	11	11
<i>K. pneumoniae</i>	13	11	2
<i>Enterobacter</i> spp.	5	3	2
Diğer**	4	4	-
Polimikrobik üreme	1	-	1

*: Non-hemolitik streptokoklar

** : *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*

Geç Dönem İnfeksiyonları

Naklin geç dönemi içinde 14 adet infeksiyon tablosu gelişti. Bunların 11'i allogeneik, 3'ü otolog nakil yapılan hasta grubunda saptandı (Tablo 9). Allogeneik ve otolog nakil yapılan hasta gruplarındaki bakteriyolojik dökümanente infeksiyon sayısı açısından allogeneik grup lehine anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). Klinik tanı anında hastaların büyük bir bölümü nütropenik değildi (%57.1). Kan dolaşımı infeksiyonu (%42.9) en sık saptanan tablo iken bunu üriner sistem (%28.6) ve kateter ile ilişkili infeksiyon (%21.4) izledi. Geç dönem içinde bir tane pnömoni gözlemlendi. Etyolojide %57.1 oranla Gram-negatif patojenler baskındı. *K. pneumoniae* (6/14) ve metisiline dirençli KNS'ler (6/14) kültürde en çok üretilen etkenlerdi.

Tablo 9. Geç Dönem İnfeksiyonları

İnfeksiyon Bölgeleri ve Üretilen Patojenler	Tüm Hastalar (14/96)	Hasta Grupları	
		Otolog (3/61)	Allogeneik (11/35)
Kan dolaşımı infeksiyonu	6	-	6
Üriner sistem infeksiyonu	4	1	3
Kateter ile ilişkili infeksiyon	3	2	1
Pnömoni	1	-	1
Gram-pozitif bakteriler			
KNS'ler (MRKNS)	5	1	4
Enterokoklar	1	1	-
Gram-negatif bakteriler			
<i>E. coli</i>	1	-	1
<i>K. pneumoniae</i>	6	-	6
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1	-

Kan Dolaşımı İnfeksiyonları

96 infeksiyon atağının 39'u primer kan dolaşımı infeksiyonu idi (%40.6). Kan dolaşımı infeksiyonları sayıca belirgin olarak fazla olmasına rağmen istatistiksel anlam saptanamadı ($p=0.6$). Bu infeksiyonların 33'ü (%84.6) nakil işleminin erken döneminde saptanırken geç dönemde sadece 6 tane kan dolaşımı infeksiyonu vardı ($p=0.006$). Erken dönem infeksiyonların %63.6'sı otolog nakil yapılan hastalarda gelişirken, geç dönemde bu gruptaki hastalarda bakteriyemi saptanmadı. Naklin erken döneminde kan dolaşımı infeksiyonu tanısı alan hastaların %87.9'u nütropenik iken bunların da %17.2'si uzamış nütropenisi olan hastalardan oluşmaktaydı. Allogeneik HKHN yapılan hastalardaki bakteriyemilerin %72.2'sinde Gram-negatif patojenler etkenken, otolog nakil yapılan hastaların etyolojisinde

ise %47.6 oranında Gram-negatif bakteriler hakimdi. Tüm kan kültürleri değerlendirildiğinde en sık KNS'ler (%30.8) (MRKNS 6/39; %15.4, MSKNS 6/39; %15.4), *E. coli* (10/39; %25.6) ve *K. pneumoniae* (10/39; %25.6) üretildi. Kan dolaşımı infeksiyonlarının özellikleri Tablo 10'da özetlenmektedir.

Toplam 14 hastada aynı etkenle sekonder olarak bakteriyemi gelişti. Bu hastaların 10'unda kateter ile ilişkili infeksiyon, 3'ünde üriner sistem infeksiyonu tanısı vardı. Bir hastanın da pnömoni sonrası bakteriyemisi gözlemlendi. Bu hastaların %64.3'ü otolog nakil yapılan gruptandı ve 9'u nütropenik dönemdeydi. Daha çok kateter ile ilişkili infeksiyona sekonder geliştiği görülen bu bakteriyemilerin yarısında KNS'ler üretilirken, 3 hastada ise *K. pneumoniae* saptandı.

Sekonder bakteriyemiler de hesaplandığında bakteriyolojik olarak dökümanite infeksiyon tanısı olan hastaların yarısından çoğunda (%55.2) kan dolaşımı infeksiyonu tablosu geliştiği görüldü.

Tablo 10. Kan Dolaşımı İnfeksiyonları

Üretilen Patojenler	Hasta Grupları		
	Tüm Hastalar (n=39)	Erken Dönem (n=33)	Geç Dönem (n=6)
Gram-pozitif bakteriler	16	14	2
MRKNS	6	4	2
MSKNS	6	6	-
MRSA	2	2	-
MSSA	1	1	-
Non-hemolitik streptokoklar	1	1	-
Gram-negatif bakteriler	23	19	4
<i>E. coli</i>	10	9	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	7	3
<i>Enterobacter</i>	3	3	-

Kateter İle İlişkili İnfeksiyonlar

Bakteriyolojik olarak dökümanente edilen 96 infeksiyon atağının 19'u (%19.8) kateter ile ilişkili infeksiyonlardı. Bunların %84.2'si naklin erken döneminde gelişti. Erken dönemdeki kateter ile ilişkili infeksiyonların neredeyse tümü (%93.8) otolog HKH nakli yapılan hastalarda olurken geç dönemde gerçekleşen 3 infeksiyon tablosunun ikisi otolog diğeri allogeneik nakil yapılan hastada saptandı. Erken ve geç dönem kateter ile ilişkili infeksiyon sayıları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.298$) (Tablo 11). Klinik tanı anında hastaların %63.2'si nötropenikti. İnfeksiyon tablosu gelişen otolog nakilli 61 hastada kateter ile ilişkili infeksiyon oranı %27.8 iken (nakil yapılan tüm otolog hastalarda insidans %13.3) allogeneik hastalarda ise sadece %5.7 (allogeneik nakil yapılan tüm hastalarda insidans %2.9) sıklıkta saptandı. Etyolojide %84.2 oranında Gram-pozitif patojenler saptandı. Kateter kültürlerinde çoğunlukla (%68.4) KNS'ler (MRKNS 7/19; %36.8, MSKNS 6/19; %31.6) üretildi. Hastaların yarısından çoğunda (%52.6) aynı etkenle bakteriyemi eşlik etti.

Tablo 11. Kateter İle İlişkili İnfeksiyonlar

Tanı Evresi ve Üretilen Patojenler	Tüm Hastalar	Otolog	Allogeneik	Bakteriyemi Varlığı
Erken dönem	16	15	1	9
Geç dönem	3	2	1	1
Gram-pozitif bakteriler				
MRKNS	7	5	2	4
MSKNS	6	6	-	2
MRSA	1	1	-	-
MSSA	2	2	-	1
Gram-negatif bakteriler				
K. pneumoniae	1	1	-	1
Enterobacter	2	2	-	2
Toplam	19	17	2	10

Üriner Sistem İnfeksiyonları

Üriner sistem infeksiyonu ikinci sıklıkla saptanan tabloydu. 28 üriner sistem infeksiyon atağının 23'ü (%82.1) kadın popülasyonunda görüldü. İnfeksiyonların %85.7'si nakil işleminin erken döneminde saptandı. Otolog nakil yapılan hasta grubunda sıklığı biraz daha fazlaydı (%53.6). Geç dönemdeki infeksiyonların çoğu (%75.0) allogeneik nakil yapılanlardaydı. İdrar yolu infeksiyonu tanısı alan hastaların %75'i nütropenik dönemdeydi. Etyolojide %71.4 oranında Gram-negatif patojenler hakimdi. Olguların neredeyse yarısında *E. coli* izole edildi (%46.4). Hastaların %25'inde *Enterococcus* spp. saptanırken sadece bir hastanın kültüründe birden fazla patojen (*E. coli* ve *Enterococcus* spp. birlikte) üredi. 3 hastada eşzamanlı aynı etkenle bakteriyemi görüldü (2 tanesi *K. pneumoniae*, diğeri *E. coli* idi).

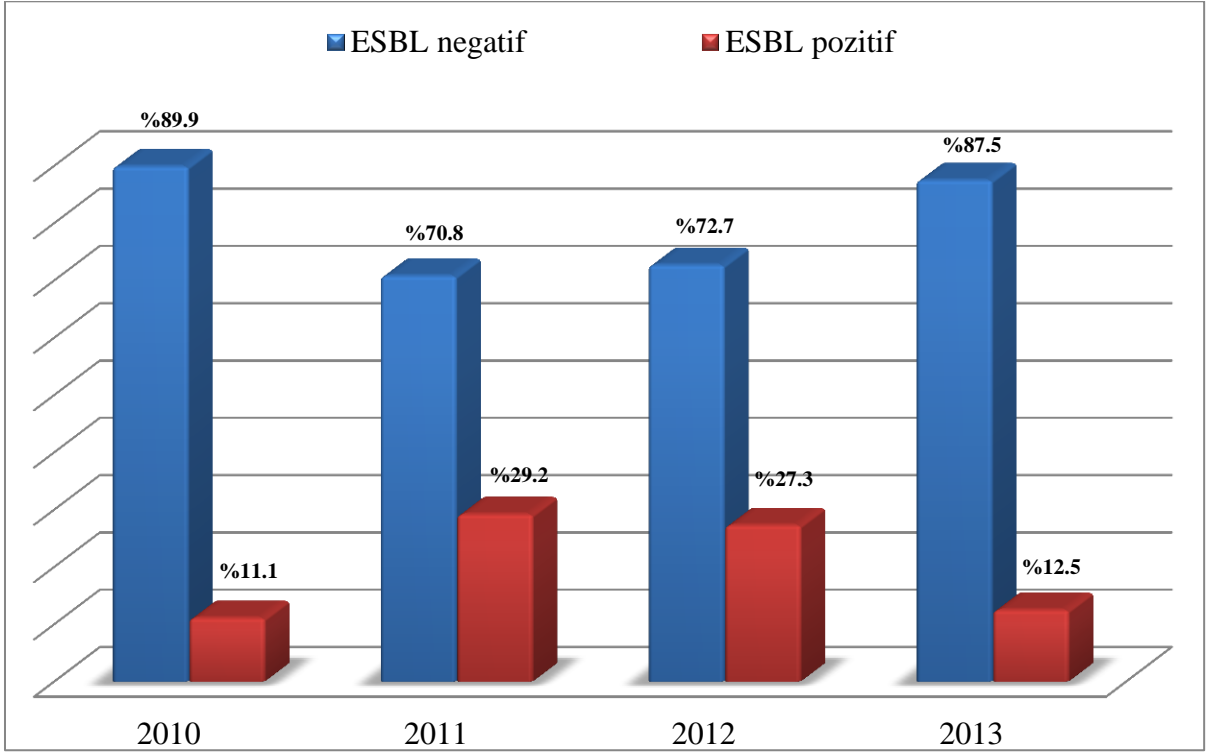
Pnömoni

Pulmoner komplikasyonlar HKH nakli sonrası erken mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Çalışmaya kabul edilen hastalarımızın %7.3'ü pnömoni tanısı aldı. Bunların çoğu naklin erken dönemindeydi (%85.7) ve nütropenikti (%85.7). Nakil sonrası pnömoni gelişen hastaların %71.4'ü otolog nakil yapılan hasta grubundandı. Toplam 7 pnömoni olgusundan 4'ünde Gram-negatif etkenler saptandı. En sık izole edilen patojen *K. pneumoniae* (3/7) idi. Etyolojisinde Gram-negatif patojen olan diğeri olguda sadece kolistine duyarlı *Acinetobacter* spp. üretildi. İki hastada *Enterococcus* spp, bir hastada da MRKNS etkendi. Bir hastada pnömoni sırasında benzer etkenle bakteriyemi gelişti. Bu hasta nütropenik değildi ve allogeneik nakilden 35 gün sonra pnömoni tanısı almıştı. Hem balgam kültüründe hem de kan kültüründe MRKNS izole edildi.

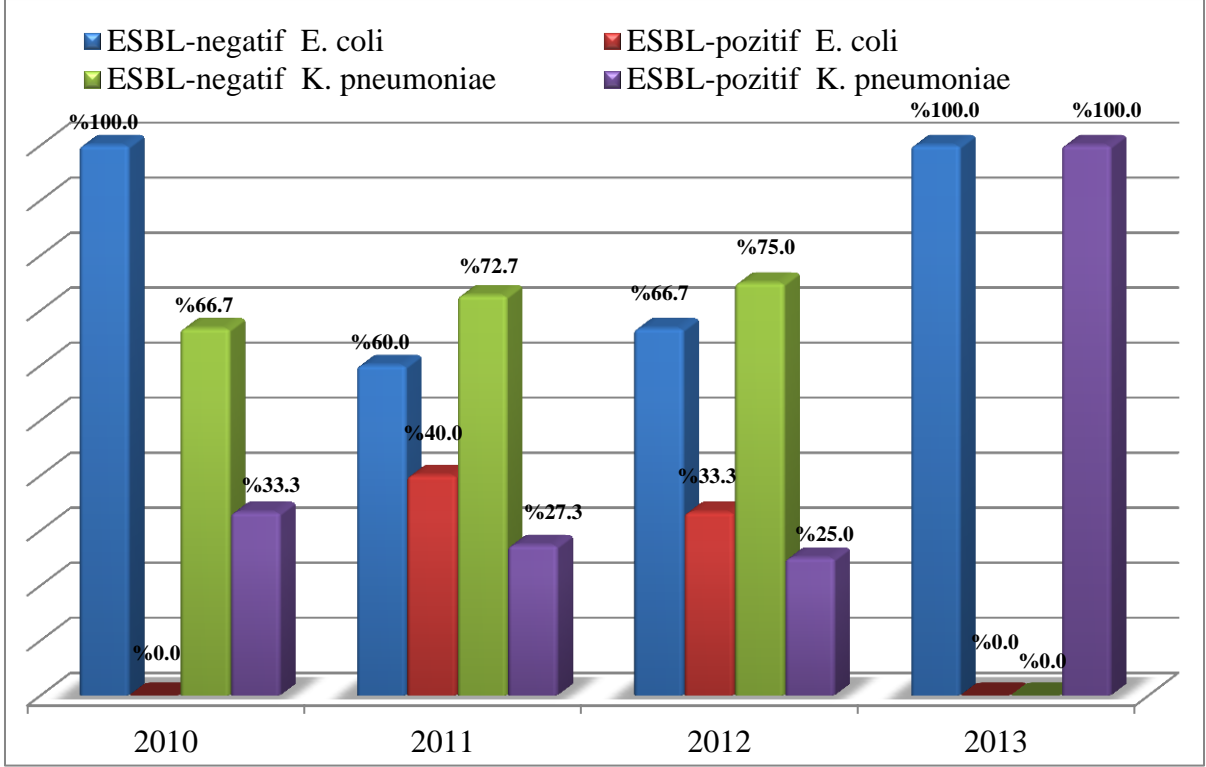
Antibiyotik Direnç Profili

Tüm allogeneik nakil alıcılarına ve otolog nakil grubunda ise yüksek risk grubundaki alıcılara nakilden yaklaşık bir hafta önce başlanmak üzere siprofloksasin ve ko-trimoksazol(160/800 mg) verilmişti. Allogeneik nakil yapılan hastalarda total olarak (tüm patojenlerde) siprofloksasin ve ko-trimoksazol direnci sırasıyla %85.3 ve %89.7 oranında saptandı. Bu oranlar otolog yapılan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca allogeneik grupta daha sık saptanmış olan Gram-negatif izolatlardaki ko-trimoksazol direnci de, otolog grupta anlamlı olarak daha fazla saptanan Gram-pozitif izolatlardaki ko-trimoksazol direncinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.006$)

Tüm bakteriyolojik dökümanite infeksiyon atakları içinde izole edilen 23 *E. coli*'nin 15'inde (%65.2) siprofloksasin ve ko-trimoksazol direnci görüldü. ESBL üretimi %21.7 sıklıktaydı. ESBL varlığının yıllara göre değişimi Şekil 6'da özetlenmektedir. Hasta popülasyonumuzun empirik tedavisinde sıklıkla tercih edilen piperasilin/tazobaktama (TZP) da %21,7 oranında direnç gözlemlendi. Bir hastada imipeneme direnç saptanırken *E. coli* suşlarında meropenem direnci görülmedi. *K. pneumoniae* izolatlarında siprofloksasin direnci %31.6 iken ko-trimoksazol direnci %63.2 idi. ESBL oranı %31.6 idi (Şekil 7). TZP direnci *E. coli* suşlarına oranla daha yüksekti (%36.8). Hem imipeneme hem de meropeneme %15.8 oranında direnç vardı. Gram-negatif patojenlerde aminoglikozid direnci en fazla %17.3 oranında saptandı. Allogeneik HKHN yapılanlarda ESBL sıklığının otolog gruba oranla (%36.4; %13.3) çok daha yüksek olduğu ve istatistiksel açıdan da sınır değerde anlamlılık olduğu gözlemlendi ($p=0.051$).



Şekil 6. ESBL-pozitif ve ESBL-negatif izolatların yıllara göre dağılımı.



Şekil 7. ESBL-pozitif ve ESBL-negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının yıllara göre dağılımı. ESBL: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz.

Gram-pozitif izolatlarda metisiline direnç *S. aureus* suşlarında %42.8 iken KNS'lerde ise %53.8 idi. Allogeneik grupta izole edilen stafilocokların tümünde metisiline direnç saptanırken, otolog grupta ise stafilocokların %61.5'inde metisiline duyarlılık vardı ($p=0.014$). 9 *Enterococcus* spp. izolatından ikisinde vankomisin ve teikoplanin direnci görüldü (%22.2).

Bu çalışmada istatistiksel analizlerle elde edilen anlamlı sonuçlar Tablo 12'de özetlenmektedir.

Tablo 12. İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Sonuçlar

Sonuçlar	<i>p</i> değeri
Hastalarımızın infeksiyon tablosu ile sonuçlanan ilk febril atağı (82/96; %85.4) nakil işleminin erken döneminde saptandı	<0.001
Kültür pozitifliği saptandığında hastaların %73.3'ü nütropenin ilk 7 günü içinde idi	0.001
Otolog HKHN yapılan hastalarda erken dönemde daha fazla infeksiyon tablosu gelişti (otolog hastalarda oran 58/61 iken allogeneik hastalarda 24/35).	<0.001
Geç dönemde saptanan infeksiyonlarda allogeneik nakil yapılan hastaların oranı anlamlı derecede fazlaydı	<0.001
Gram-pozitif bakteri izolasyonu oranının otolog nakil yapılan grupta (31/43; %72.1) daha sık olduğu görüldü	0.042
Kan dolaşımı infeksiyonlarının çoğu nakil işleminin erken döneminde (%84.6) saptandı.	0.006
Allogeneik nakil yapılan hastaların kültürlerinden izole edilen tüm patojenlerde siprofloksasin ve ko-trimoksazol direnci otolog nakil yapılan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.	<0.001
Gram-negatif izolatlardaki ko-trimoksazol direnci, Gram-pozitif izolatlardaki ko-trimoksazol direncinden anlamlı olarak daha yüksekti	0.006
Allogeneik HKHN yapılanlarda ESBL sıklığının otolog gruba oranla (%36.4; %13.3) çok daha yüksek olduğu gözlemlendi	0.051
Allogeneik grupta izole edilen stafilocokların tümünde metisiline direnç saptanırken, otolog grupta ise %61.5 oranında metisiline duyarlılık vardı	0.014

TARTIŞMA

HKH nakli birçok hematolojik ve hematolojik olmayan malignite ile doğumsal ve edinsel hematopoetik sistem hastalıklarına sahip hastalar için sıklıkla uygulanmaya başlanan bir tedavi yöntemidir (1,4). İnfeksiyon hastalıkları özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Nötropenik hastaların çoğunda ateş gelişmekte ve yaklaşık %40'ı, başta kan dolaşımı infeksiyonları olmak üzere kanıtlanmış infeksiyon atağı geçirmektedir (8). Kanser hastalarında HKH nakli, KT ve destek tedavilerindeki gelişmelerle sağkalım oranları artmaktadır. Ancak yeni antimikrobik tedavilere rağmen infeksiyonlar; hastanede kalış süresinin uzamasına, hasta bakım maliyetlerinin artmasına ve en önemlisi mortalitede önemli artışlara neden olmaktadır (1,4,21).

Daha önceki çalışmalar incelendiğinde, myeloid ve lenfoid lösemiler için çoğunlukla allogeneik HKH nakli tercih edilmişken, lenfoma ve multipl myelom tanılarında ise otolog nakil modalitesi seçilmiştir (41,65,66). Bu çalışmaya dahil edilen 96 hastanın 61'ine otolog, 35'ine de allogeneik nakil yapılmıştı. Hastaların 85'inin (%43.6) multipl myelom (MM), 54'ünün (%27.7) lenfoma [19'u Hodgkin lenfoması (HL), 35'i Hodgkin dışı lenfoma (NHL)] ve 21'inin (%10.7) akut myeloid lösemi tanıları vardı. Nakil grupları içindeki primer hastalık dağılımları literatür ile uyumlu idi (4,41,66).

İzlenen 195 hastadan 96 (%49.23)'sında bakteriyolojik olarak dökümanite infeksiyon tablosu saptandı. Daha önce yapılmış çalışmalarda %32.5 ile %48.0 arasında değişen oranlarda bakteriyolojik olarak dökümanite infeksiyon tablosu tespit edildiği rapor edilmiştir (3,4,67-71).

Hastalarımızın çoğunun (82/96; %85.4) infeksiyon tablosu nakil işleminin erken döneminde saptandı ($p<0.001$). Bu infeksiyon ataklarının %70.7'i otolog grubunda, %29.3'ü de allogeneik nakil yapılan grupta gelişti. Geç dönemde saptanan infeksiyonlarda allogeneik nakil yapılan hastaların oranı anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.001$). Çalışma dahilindeki tüm otolog HKH nakli yapılan (n=61) hastaların sadece 3'ünde geç dönem infeksiyon tablosu gelişti. Altuntaş ve arkadaşları (4)'nin yaptığı çalışmada erken dönemde daha fazla infeksiyon atağı (%59) geliştiği ($p=0.05$) ve bunların çoğunun allogeneik HKH nakli yapılan hastalardan oluştuğu belirtilmiştir. Ayrıca geç dönem infeksiyonlarda da allogeneik grubun payı anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p=0.0005$). Yapılan diğer birçok çalışmada da infeksiyon ataklarının büyük çoğunluğu nakil işleminin erken döneminde saptanmışken, bu

infeksiyonlarda allogeneik nakil yapılan grubun payı daha fazla görülmüştür (41,66,72). Bu çalışmada literatürün aksine erken dönem infeksiyon sayılarında otolog grubun daha fazla paya sahip olması birkaç nedene bağlandı. Hastalarımızdan sadece allogeneik nakil yapılanlar ile seçilmiş çok az sayıdaki (4/61) otolog gruptaki hastaya rutin antibiyotik profilaksisi verilmesi, hastaların takipleri süresince sadece ilk infeksiyon ataklarının değerlendirmeye alınması ve ayrıca otolog hastalarda allogeneik nakil yapılanlara nazaran nötropenin daha erken gelişmesi ve kısa sürmüş olması. Oysa diğer çalışmalarda nakil şekli ayırmaksızın tüm hastalara antibiyotik profilaksisi verilmiş ve takipleri boyunca tüm infeksiyon atakları değerlendirmeye alınmıştır. Dolayısıyla nötropeni süresi daha uzun olan allogeneik hasta grubunda daha fazla sayıda infeksiyon atağı kayda alınmıştır.

Otolog nakil yapılan hastalara profilaksi yapılmamış olması bu hastaların daha fazla infeksiyon tablosu ile karşılaşmasına yol açmış gibi gözükmektedir. Eğer bu infeksiyonlar yaşamı tehdit edecek infeksiyonlar ise bu durumda bu hasta grubuna da profilaksi yapılması gerektiği sonucuna varılabilir. Ancak çalışmamızda hastaların prognozları değerlendirilmemiştir. Ayrıca otolog nakil yapılan grupta üreyen infeksiyon etkenlerinin duyarlılıkları yüksek olduğundan bir tedavi sorunu ile karşılaşılmamış olunabilir. Bu çalışmadan otolog nakil yapılan hastalara da profilaktik tedavi önerilmesi sonucu çıkarılabilir.

Geçtiğimiz 30 yıl içinde nötropenik hastalarda infeksiyon etyolojisinde önemli değişimler olmuştur. Gram-pozitif bakteriler, 1980'lerin ortalarından beri giderek daha yaygın hale gelmiş iken, son yıllarda Gram-negatif bakterilerin yeniden artış eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, nötropenik dönemde en sık izole edilen etkenlerin Gram-negatif bakteriler olduğu görülmüştür (52). 1980'lerden sonra nakil sonrası febril nötropenik dönemdedeki bakteriyemi ataklarında Gram-pozitif izolatların %55-66'lara varan sıklıkta daha fazla saptanmaya başlanmıştır (7,53,54,73). Özellikle agresif KT'lerin kullanılması neticesinde oluşan ciddi mukozitlere bağlı olarak flora bakterilerinin etyolojide daha sık rol alması, kalıcı damar içi kateter kullanımının artması ve profilakside Gram-negatif bakterilere daha etkili ajanların kullanılması Gram-pozitif bakteri oranının artışından sorumlu tutulmuştur (35). Nakil sürecinde kinolon profilaksisinin kullanılması ile birlikte Gram-negatif sepsislerde azalma olsa da, viridans streptokoklar ve diğer Gram-pozitif koklara bağlı infeksiyon sıklığında artış olduğu görülmüştür. Gram-pozitif bakteriler özellikle KNS'ler ve *S. aureus*, bakteriyolojik olarak dökümanite infeksiyon kültürlerinde daha baskın hale gelmiştir (57,58). Benzer şekilde, EORTC verilerinde, Gram-pozitif infeksiyonlarında %29'dan %67'ye bir artış görülmüşken, Gram-negatiflerde ise %71'den %31'e azalma

olmuştur (57). Ancak son on yıl içinde Gram-negatif bakterilere bağlı gelişen infeksiyon oranının tekrar arttığı vurgulanmıştır. Yapılan son çalışmalarda febril nötropenik ataklarda başta KDİ olmak üzere Gram-negatif bakteri kaynaklı gelişen infeksiyon oranlarında artış gözlenmiştir (38,52). Benzer şekilde değişik ülkelerden bildirilen çalışmalarda Gram-pozitif, Gram-negatif ve polimikrobiyal bakteri kaynaklı KDİ oranları sırasıyla %32-57, %34-70 ve %5-14 olarak bildirilmiştir (4,53,74,75,76-81). Literatürdeki bakteriyel etyolojideki bu değişimle uyumlu olarak bu çalışmada, HKH naklinin erken döneminde Gram-pozitif organizmaların infeksiyona daha az neden olduğu görülmektedir (%58'inde Gram-pozitifler; %75.4'ünde ise Gram-negatifler). Bu durum özellikle KDİ ve üriner sistem infeksiyonlarında saptanan yüksek Gram-negatif bakteri sıklığı ile açıklanabilir.

Yine ülkemizde benzer popülasyonda yapılan çalışmalarda Gram-pozitif bakteri kaynaklı KDİ oranları %34.0-73.6, Gram-negatif bakteri kaynaklı KDİ oranları %25.0-74.0 arasında bildirilmiştir (82-87).

Benzer çalışmalarda görüldüğü gibi etkenlerin dağılımı ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta ünitelere göre değişiklik göstermekle birlikte Gram-negatif bakterilerin sıklığında bir artış söz konusudur. Bu çalışmada ise etyolojide hastaların %44.8'inde Gram-pozitif, %54.2'sinde Gram-negatif ve %1.0'inde polimikrobiyal etkenler saptandı. Yıllara göre dağılım incelendiğinde naklin diğer yıllara oranla çok daha fazla yapıldığı 2011 yılında Gram-negatif etkenler (24/37; %64.9) lehine anlamlı bir artış görülürken ($p=0.012$), diğer yıllarda Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenler arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.105$). Bizim verilerimizle uyumlu olarak Avrupa'dan bildirilen bazı çalışmalarda da Gram-negatif bakteri oranlarının tekrar arttığı bildirilmiştir. Aynı şekilde ülkemizde de Gram-negatif bakteri oranında artış olduğuna dair veriler yayımlanmıştır (52,54,88-90).

KNS'ler ve *S. aureus* literatür ile uyumlu olarak en yaygın izole edilen Gram-pozitif patojenlerdi. Daha önceki çalışmaların aksine, nakil sonrası gelişen bakteriyemilerin önemli bir etkeni olan viridans streptokoklar hiç saptanmadı (69,91,92).

Bilindiği üzere KDİ, HKH nakli sonrası gelişen nötropenin en önemli komplikasyonlarından biridir. Bu çalışma süresi içinde 39 primer bakteriyemi tanısı kondu. Sekonder bakteriyemiler de eklendiğinde hastaların %55.2'sinde KDİ geliştiği görüldü. Antibiyotik profilaksisine rağmen çalışmalarda naklin erken döneminde %30.8 oranında bakteriyemi görülmüştür. Kolbe ve arkadaşları (93)'nin yaptığı çalışmada benzer sıklıkla 66 hasta arasında %39 oranında nötropeni ile ilişkili bakteriyemi saptanmıştır.

Bu hastalarda özellikle KNS'lerin etken olduğu Gram-pozitif bakteri kaynaklı bakteriyemi infeksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Bu durum; uzamış ve agresif kemoterapiler, kinolon profilaksisi veya direkt Gram-negatif bakterilere karşı başlanan empirik tedaviler ve gastrointestinal mukoza hasarı nedeniyle olabilmektedir (94-97). Oysa bu çalışmada KDİ etyolojisinde Gram-negatif patojenler daha baskındı (%58.9'a karşılık %41.1). Bu durum; nötropeni sonrası gelişen mukoza hasarı ile birlikte Gram-negatiflere yönelik verilen profilaktik antibiyotiklere karşı saptanan yüksek dirence bağlanabilir.

S. aureus ve KNS'lerde metisilin direnci sırasıyla %20-%66 ve %40-%85 arasında değişmektedir (90,98). Bu çalışmada da metisiline direnç *S. aureus* suşlarında %42.8 iken KNS'lerde ise %53.8 idi. Allogeneik grupta izole edilen stafilkokların tümünde metisiline direnç saptanırken, otolog grupta ise stafilkokların %61.5'inde metisiline duyarlılık vardı ($p=0.014$). Yüksek metisilin direncine sahip ve endemik infeksiyon yapma riski olan bu stafilkokların kontrolü güç olmaktadır. Bu yüksek riskli popülasyonda hastane infeksiyonları ve antimikrobik direnç oranını azaltmak için özgül stratejilerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kinolonlar Gram-negatif bakteriyemi insidansını azaltmasına rağmen, bu bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların ateş ataklarını, morbidite ve mortalitesini azaltmamaktadır (96,97). Ayrıca bu antibiyotik sınıfının çok yoğun kullanımı, dirençli Gram-negatif bakterilerin ortaya çıkmasında güçlü bir seçici etkiye sahiptir. Bu çalışmada, tüm allogeneik nakil alıcılarına ve otolog nakil grubunda ise yüksek risk grubundaki alıcılara profilaksi amacıyla siprofloksasin ve ko-trimoksazol (160/800 mg) verilmişti. Allogeneik nakil yapılan hastalarda total olarak siprofloksasin ve ko-trimoksazol direnci sırasıyla %85.3 ve %89.7 oranında saptandı. Bu oranlar profilaksi verilmeyen otolog grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Nötropenik hastalarda kinolon profilaksisine devam edilmesi direncin daha da artması ile ilgili endişeleri artıracaktır. Mevcut durumda sınırlı düzeyde faydası olan ve direnci tetikleyen kinolon profilaksisinin devamlılığı tartışılır olacaktır. Profilaktik tedavi ajanlarının gözden geçirilmesi ve yeni koruma önlemlerinin planlanması gelişmiş ülkelerde güncel bir sorun olan dirençli Gram-negatif izolatların seçilmesinin önlenmesinde bir seçenek olabilir.

Kateter ile ilişkili infeksiyonları irdeleyen çalışmalara baktığımızda; otolog HKH nakli yapılan hastalarda infeksiyonların daha erken dönemde ve daha hızlı geliştiği, tedaviye de daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir (2,90). Ayrıca yoğun kemoterapi verilmiş olan otolog

nakilli hastalardaki kateter varlığının etken olarak Gram-pozitif patojenlerin daha sık saptanmasına neden olduğunu rapor edilmiştir (2,4,43,90). Bu hasta grubunda geç dönem bakteriyemilerin allogeneik gruba kıyasla daha seyrek geliştiği de gösterilmiştir (66). Hastaların 85 (%88.5)'ine hazırlık rejimi kemoterapisi olarak siklofosamid bazlı myeloablative rejimler tercih edilmiş olan bu çalışmada; otolog HKH nakli yapılan hasta grubunda infeksiyonların daha erken geliştiği, kateter ile ilişkili infeksiyonların anlamlı şekilde daha sık olduğu ve çoğunlukla etyolojide Gram-pozitif etkenlerin saptandığı görüldü. Bu durum çoğunlukla antimikrobik profilaksi verilmeyen otolog nakil grubundaki hastaların tümüne myeloablative hazırlık rejimi kemoterapisi verilmiş olması, bu hastalarda nötropeninin erken ve hızlı gelişmiş olması ve ayrıca infeksiyonlara daha açık olan bu hastalarda deri bütünlüğünü bozan kateterlerin ve mukozal hasarın varlığı ile açıklanabilir.

Pnömoni (2/9) ve üriner sistem infeksiyonu (7/9) tablolarında saptanan toplam 9 *Enterococcus* spp. izolatından ikisinde vankomisin ve teikoplanin direnci görüldü (%22.2). VRE'ler özellikle geniş spektrumlu β -laktam tedavilerini alan hematoloji-onkoloji hastalarında ciddi infeksiyon tablolarına yol açmakta ve tedavide ciddi sorunlar yaratmaktadırlar (59).

Yerel epidemiyolojik verilerimizdeki değişimi ve eğilimi anlamak için seçtiğimiz çalışmalardan Çağatay ve arkadaşları (56)'nın febril nötropenik hastalardaki etkenlerin değerlendirildiği çalışmaya baktığımızda; Gram-negatif bakteriler içinde en sık izole edilen patojenler olan *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de ESBL pozitifliği ve karbapenem direnci çok düşük düzeyde saptanmıştır. Gram-pozitif bakterilerde de glikopeptid direncine rastlanmadığı belirtilmiştir. Hamidi ve arkadaşları (37)'nin hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda yaptıkları çalışmada, *E. coli* suşları TZP'ye %69, siprofloksasine %75, amikasine %13 oranında dirençli bulunmuştur. ESBL pozitifliği oranı %56 saptanmıştır. *K. pneumoniae* suşlarında ise TZP'ye %57, siprofloksasine %57, amikasine %13 oranında dirençle beraber ESBL pozitifliğinin ise %36 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca suşların tamamı karbapenemlere duyarlı saptanmasına rağmen yıllar içinde artan dirence dikkat çekilmiştir. Ülkemizde çok merkezli Gram-negatif sürveyans çalışması olan HİTİT-2 çalışmasının sonuçlarına göre de en sık saptanan patojenler, sırasıyla *E.coli* ve *K. pneumoniae* olarak belirlenmiş, *E.coli* suşlarındaki yüksek ESBL pozitiflik oranı ve artan kinolon direnci dikkati çekmiştir (99).

Çalışmamızda izole edilen *E. coli* suşlarında %65.2 oranında siprofloksasin ve kotrimoksazol direnci görüldü. ESBL üretimi %21.7 sıklıktaydı. Tedavide sıklıkla tercih edilen

TZP'ye de %21,7 oranında direnç gözlemlendi. Bir suşta imipeneme direnç saptanırken *E. coli* suşlarında meropenem direnci görülmedi. *K. pneumoniae* izolatlarında ise siprofloksasin direnci %31.6 iken ko-trimoksazol direnci %63.2 idi. ESBL oranı %31.6 idi. TZP direnci *E. coli* suşlarına oranla daha yüksekti (%36.8). Hem imipeneme hem de meropeneme %15.8 oranında direnç vardı. Gram-negatif patojenlerde aminoglikozid direnci en fazla %17.3 oranında saptandı. Allogeneik HKHN yapılanlarda ESBL sıklığının otolog gruba oranla (%36.4; %13.3) daha yüksek olduğu ve istatistiksel açıdan da sınır değerde anlamlılık olduğu gözlemlendi ($p=0.051$).

ESBL pozitifliği artmış mortalite ve etkili bir tedavinin gecikmesine neden olmaktadır. ESBL-pozitif Enterobacteriaceae türlerinin aynı zamanda kinolonlara, ko-trimoksazole ve hatta aminoglikozidlere karşı da direnç geliştirme potansiyeli olduğundan, bu patojenlerin etken olduğu infeksiyon tablolarında tedavi seçenekleri daralmakta, klinisyenler ve hastalar ciddi zorluklar yaşamaktadır (100).

Mikulska ve arkadaşları (8)'nin yapmış olduğu çalışmada hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerde artan direnç gösterilmiş ve kaygı verici olarak nitelendirilmiştir. Cosgrove ve arkadaşları (101)'nin çalışmasında dirençli bakteri kaynaklı infeksiyonların mortalite ve morbiditede artışa, hastanede kalış süresinin uzamasına ve maliyet artışına neden olduğu saptanmıştır. Collin ve arkadaşları (9)'nin yaptığı çalışmada özellikle bakteriyel etyolojideki değişim ve direnç artışına vurgu yapılmış ve Gram-negatif bakterilerin rol aldığı infeksiyonların yanıt oranının empirik antibiyoterapi ve etken olan bakterinin duyarlılık uyumuna bağlı olarak etkilendiği gösterilmiştir.

SONUÇ

Bu çalışmada, allogeneik veya otolog HKH nakli yapılan hastaların nakil sürecindeki izlemleri sırasında febril nötropenik ve nötropenik olmayan dönmelerinde saptanan bakteriyolojik olarak dökümante ilk infeksiyon tablolarının bakteriyel etkenleri irdelendi. Böyle özel konak hasta popülasyonlarında bakteriyel infeksiyonlar hâlâ en önemli mortalite nedenleri arasındadır. Özellikle yıllar içinde gelişmekte olan direnç kaygı verici olmaya devam etmektedir. Bu hastalardaki infeksiyonların global ve yerel epidemiyolojisi empirik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Yerel verilerdeki farklılıklar kurumsal antibiyotik tedavi rehberinin belirlenmesinde önemlidir.

Dirençli patojenlerle infeksiyonların gelişmesi bu hasta grubunda tedavi uygulamalarını ve profilaksiyi giderek daha güç hale getirmektedir. İnfeksiyon etkeni olan bakterilerin eğilimleri dikkatle izlenmeli ve tedavi kılavuzları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Tedaviler; hastanın kliniği, risk faktörleri, epidemiyolojik faktörler düşünülerek her hasta için dikkatli ve titiz bir incelemeden sonra planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, *et al.* Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(1): 94-101.
2. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2): 257-72.
3. Celebi H, Akan H, Akcaglayan E, *et al.* Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26(2): 211-4.
4. Altuntaş F, Yıldız O, Eser B, Alp E, Sarı I, Çetin M, Sümerkan B, Ünal A. Microbiologically documented infections following peripheral blood stem cell transplantation: single center experience. *Turk J Haematol.* 2005; 22(3): 133-45.
5. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 3793-807.
6. Donowitz GR. Fever in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am.* 1996; 10(1): 129-48.
7. Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med.* 1986; 81(1A): 27-38.
8. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, *et al.* Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(1): 47-53.
9. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(7): 947-53.

10. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells M. *Blood*. 1993; 81(11): 2844-53.
11. Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL. *A Guide To Bone Marrow Transplantation*. Berlin: Springer-Verlag, 1992: 31-42.
12. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1994; 330(12): 827-38
13. Kessinger A, Armitage JO. Harvesting marrow for autogous transplantation from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 1987; 2(1): 15-8.
14. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*. 1997; 89(1): 2233-58.
15. Bensinger WI, Buckner CD. Preparative regimens. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. 2nd ed. Boston, Massachusetts: Blackwell Science, 1999: 123-34.
16. McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation: early promise and limitations. *Oncologist*. 2000; 5(6): 487-96.
17. Serota FT, Burkey ED, August CS, DAngio GJ. Total body irradiation as preparation for bone marrow transplantation in treatment of acute leukemia and aplastic anemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983; 9(12): 1941-9.
18. Kim JE, Lee DH, Yoo C, Kim S, Kim SW, Lee JS, Park CJ, Huh J, Suh C. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in nonHodgkin's lymphoma patients: A single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leuk Res*. 2011; 35(2): 183-7.
19. Naik S, Wong R, Arai S, Brown J, Laport G, Lowsky R, Miklos D, Shizuru J, Blume K, Negrin R, Johnston L. Long-term outcomes in patients with high-risk myeloid following matched related donor hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning of BU, etoposide and CY. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(2): 192-9.
20. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, *et al*. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982; 8(5): 817-21.

21. Thomas O, Mahé MA, Campion L, *et al.* Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49(1): 125–31.
22. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(10): 1143-238.
23. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, *et al.* Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol.* 1995; 13(10): 2547-55.
24. Avril M, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Kalifa C, Lemerle J. Antiinfective prophylaxis with ceftazidime and teicoplanin in children undergoing highdose chemotherapy and bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 1994; 11(1): 63-73.
25. Teinturier C, Hartmann O, Lemerle J, Benhamou E, Maraninchi D. Prevention of Gram-positive infections in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial of vancomycin. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995; 12(1): 73-7.
26. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44(8): 453-558.
27. Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(1): 70-2.
28. Tan BH, Chlebicka NL, Low JG, Chong TY, Chan KP, Goh YT. Use of the cytomegalovirus pp65 antigenemia assay for preemptive therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-world review. *Transpl Infect Dis.* 2008; 10(5): 325-32.

29. Bow EJ. Invasive fungal infection in haematopoietic stem cell transplant recipients: epidemiology from the transplant physician's viewpoint. *Mycopathologia*. 2009; 168(6): 283-97.
30. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al*. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4): e56-93.
31. Hsu TF, Huang HH, Yen DH *et al*. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med*. 2004; 22(4): 276-79.
32. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al*. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(6): 730-51.
33. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, *et al*. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(11): 1412-45.
34. Ekşi MK, Saltoğlu N, Köksal F. Kanser ve enfeksiyonlar. *In: Aydın A, Topuz E, eds. Onkoloji El Kitabı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2006: 733-58.
35. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (Suppl. 1): 25-31.
36. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, *et al*. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(11): 1412-45.
37. Hamidi A, Başaran S, Çağatay A, *et al*. Febril nötrojenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri. *Klinik Derg*. 2009; 22(3): 88-91.
38. Genç S, Batırel A, Özer S. Febril nötrojenik olgulardan infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Flora*. 2003; 8(3): 207-12.
39. Kaptan K, Özyurt M, Beyan C, *et al*. Febril nötrojenik ataklarda izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. *Flora*. 1999; 4(1): 34-9.
40. Samuel R, Truant AL, Suh B. Infections in hemopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Microbiol Newslett*. 2010; 32(19): 143-8.

41. Hong J, Moon SM, Ahn HK, *et al.* Comparison of characteristics of bacterial bloodstream infection between adult patients with allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(6): 988-99.
42. Liu CY, Lai YC, Huang LJ, *et al.* Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(9): 1231-9.
43. Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Bloodstream and central line isolates from hematopoietic stem cell transplant recipients: data from a developing country. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(1): 98-105.
44. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections: Surveillance Definitions [Internet]. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention [erişim 1 Ocak 2014]. http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf.
45. Ho VT, Weller E, Lee SJ, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(4): 223-9.
46. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12(10): 1038-46.
47. Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir Mon.* 1997; 8(1): 198-208.
48. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildemberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thinsection CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 169(5): 1347-53.
49. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997: 69-121.
50. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med.* 1984; 76(6): 1027-34.
51. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological

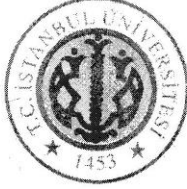
- malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(9): 1103–10.
52. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl. 4): 240-5.
53. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, *et al.* Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(Suppl. 1): 51-9
54. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 (Suppl. 1): 30-3.
55. Akova M. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak Gram-negatif bakterilerin dönüşü [Özet]. *In: 4. Febril Nötropeni Simpozyumu (22-25 Şubat 2001, Antalya) Kitabı.* İstanbul: Febril Nötropeni Derneği, 2001: 65-8.
56. Çağatay AA, Pınar M, Nalçacı M, *et al.* Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klimik Derg.* 2001; 14(1): 7-9.
57. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(3): 490-4.
58. Öztürk R. Febril nötropenide yeni etkenler ve antimikrobiklere karşı direnç [Özet]. *In: 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (27-29 Şubat 2004, Ankara) Özet Kitabı.* Ankara: Febril Nötropeni Derneği, 2004: 15-25
59. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, *et al.* Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13(5): 615-21.
60. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Guodiol F, *et al.* Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med.* 1998; 158(8): 868-72.
61. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, Nicolas P, Nordmann P. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist.* 2005; 11(3): 254-9.
62. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Spriqq H, Rolston K. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38(3): 624-7.

63. Mermel LA, Allon M, Bouza E, *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(1): 1-45.
64. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Ninth edition.* Approved Standard M07-A9. Wayne, PA: CLSI, 2012.
65. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, *et al.* Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(3): 173-8.
66. Bock AM, Cao Q, Ferrieri P, *et al.* Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(1): 102-8.
67. Akan H, Koç H, Arslan O, *et al.* Febrile neutropenia in a bone marrow transplantation unit. *Int J Antimicrob Agents.* 1997; 8(2): 127-30.
68. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1994; 18(3): 273-81.
69. Ketterer N, Espinouse D, Chomarat M, *et al.* Infections following peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoproliferative malignancies: etiology and potential risk factors. *Am J Med.* 1999; 106(2): 191-7.
70. Engels EA, Ellis CA, Supran SE, *et al.* Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(2): 256-66.
71. Salazar R, Sola C, Maroto P, *et al.* Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23(1): 27-33.
72. Ortega M, Rovira M, Almela M, *et al.* Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol.* 2005; 84(1): 40-7.
73. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(4): 533-40.
74. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, *et al.* Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64(3): 320-6.

75. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schönheyder HC, Sørensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(3): 217-23.
76. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis.* 1997; 25(2): 247-59.
77. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(5): 450-3.
78. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, *et al.* The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J.* 2007; 9(6): 424-9.
79. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(6): 513-7.
80. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004; 16(1): 18-22.
81. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Gonçalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(6): 542-9.
82. Tabak F. Febril nütropenik hastalarda tedavi yaklaşımları. *In: Aydın Y, Başlar Z, Apak H, eds. Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maligniteler.* İstanbul: İ.Ü Cerrahpaşa Sürekli Tıp Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. Yayın no. 45. 2005: 115-24.
83. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, *et al.* 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nütropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Derg.* 2006; 20(1): 4-9.
84. Baysallar M, Güçlü Ü A, Şenses Z, Kaptan K, Ataergin S, Başustaoğlu AC. Febril nütropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gülhane Med J.* 2007; 49(3): 168-72.
85. Arıkan AÖ. Microorganisms isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients in Ibn-i Sina Hospital. *Turk J Haematol.* 2003; 20(4): 227-31.
86. Erol Ç, Güzel Ö, Şenol E, Sucak G, Yegin A, Akı Z. Kök hücre transplant alıcılarının kan örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılım ve direnç

- paternleri [Özet]. In: 7. Febril Nötropeni Simpozyumu (23-26 Şubat 2006, Ankara) Kitabı. Ankara: Febril Nötropeni Derneği, 2006: 148-9.
87. Özden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyanık MH, Parlak M. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Euras J Med.* 2007; 39(3): 194-7.
88. Gayta'n-Martí'nez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez- Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res.* 2000; 31(3): 388-92.
89. De Bock R, Cometta A, Kern W, *et al.* Incidence of single agent Gram-negative bacteremias (SAGNB) in neutropenic cancer patients (NCP) in EORTC-IATG trials of empirical therapy for febrile neutropenia [Abstract]. In: *Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Chicago, Illinois, December 16-19, 2001). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2001: 445.
90. Aksu G, Ruhi MZ, Akan H, *et al.* Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(2): 201-5.
91. Villablanca JG, Steiner M, Kersey J, *et al.* The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5(6): 387-93.
92. Valteau D, Hartmann O, Brugieres L, *et al.* Streptococcal septicemia following autologous bone marrow transplantation in children treated with high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 1991; 7(6): 415-9.
93. Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19(2): 143-7.
94. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(Suppl. D): 7-11.
95. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(Suppl. D): 13-24.
96. Wimperis JZ, Baglin TP, Marcus RE, Warren RE. An assessment of the efficacy of antimicrobial prophylaxis in bone marrow autografts. *Bone Marrow Transplant.* 1991; 8(5): 363-7.

97. Lew MA, Kehoe K, Ritz J, *et al.* Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1991; 51(3): 630-6.
98. Verbist L, for the International Study Group. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis*. 1993; 91(Suppl. 1): 14-24.
99. Gür D, Haşçelik G, Aydın N, *et al.* Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother*. 2009; 21(4): 383-9.
100. Shashwati N, Kiran T, Dhanvijay AG. Study of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae and antibiotic coresistance in a tertiary care teaching hospital. *J Nat Sci Biol Med*. 2014; 5(1): 30-5.
101. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(Suppl. 2): 82-9.

EKLER**EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU**

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**Sayı : 1447****Tarih : 11.10.2013****Konu : Prof. Dr. Haluk ERAKSOY**

**Sayın Prof. Dr. Haluk ERAKSOY
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

İlgi :İnfeksiyon ve Klinik Mik. Anabilim Dalının 30/09/2013 gün 1156 yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Lokman HIZMALI'nin yürüteceği 2013/1398 dosya numaralı "Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalardaki İnfeksiyonlardan Sorumlu Bakterilerin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 04/10/2013 gün ve 17 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


**Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı**

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30/09/2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:17	Tarih: 06/10/2013			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Haluk ERAKSOY'un sorumluluğunda ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Lokman HİZMALI'nın yürüteceği yukarıda bilgileri veren araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza		
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyoistatistik	İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a .maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli izin alınması gerekmektedir.

EK 2: HASTA KAYIT FORMU

TC.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HASTA NO:**HASTANIN GENEL ÖZELLİKLERİ**Hastanın adı, soyadı:Protokol numarası:Cinsiyeti: (K/E):Yaşı:Primer hastalığı:Yatış tarihi:Çıkış tarihi:Yatış süresi:**NAKİL ÖZELLİKLERİ**Nakil tipi (allogeneik/otolog):Nakil zamanı: .././....İlk nakil mi?(evet/hayır):Uygulanan hazırlık rejimi:**HASTA DURUMU**Hasta nütropenik mi? (evet/hayır):Nütropenin kaçınıcı gününde:

İNFEKSİYON VE KÜLTÜR DURUMUKültürün üreme tarihi:Nakil (öncesi/sonrası):İnfeksiyon tablosu ve antibiyoterapi:Örnek türü:

- a) hemokültür
- b) idrar kültürü
- c) balgam kültürü
- d) diğer....

Etken mikroorganizma:Antibiyoqram:

	Duyarlı	Dirençli
Ampisilin		
Ampisilin-sulbaktam		
Amoksisilin-klavulonik asit		
Sefazolin		
Sefuroksim		
Seftriakson		
Sefoperazon-sulbaktam		
Sefepim		
Piperasilin-tazobaktam		
İmipenem		
Meropenem		
Gentamisin		
Netilmisin		
Amikasin		
Trimetoprim-sulfametoksazol		
Siprofloksasin		
Ofloksasin		
Moksifloksasin		
Norfloksasin		
Nitrofurantoin		
Ertapenem		
Penisilin		
Metisilin		
Vankomisin		
Teikoplanin		
Eritromisin		
Klindamisin		
Rifampisin		
Fusidik asit		
Linezolid		
Tigesiklin		
Kolitsin		

Eşlik eden başka kültür türü var mı (E/H):

- a) hemokültür,etken adı ve antibiyogram
- b) idrar,etken adı ve antibiyogram
- c) balgam,etken adı ve antibiyogram
- d) diğer...

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Lokman Hizmalı

Doğum Tarihi / Yeri: 1980, Kurtalan / Siirt

İlkokul: Yavuz Selim İlköğretim Okulu-Batman (1987-1992)

Ortaokul: Batman Anadolu Lisesi (1992-1996)

Lise: Adana Fen Lisesi, Adana Özel Fen Lisesi (1996-1999)

Üniversite: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2000-2006)

Yabancı Dil: İngilizce

Kasım 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak çalıştım.

Temmuz 2007 ile Nisan 2008 tarihleri arasında Kurtalan'da, zorunlu devlet hizmeti kapsamında sağlık ocağı ve devlet hastanesi acil polikliniği hekimliği yaptım

Kasım 2008 tarihinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak göreve başladım ve halen görevime devam etmekteyim.

Yayınlar

1. Hamidi AA, Abbas F, Göker B, Çağatay AA, Hizmalı L, Koçulu S, Başaran S, Kırış T, Eraksoy H. Beyin tümörünü taklit eden ve dış infeksiyonu sonucu gelişen Fusobacterium'a bağlı beyin apsesi [Özet]. *In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya) Kongre Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2009: 236.
2. Hizmalı L, Memiş Z, Çömçe F, Çağatay A, Eraksoy H. Karaciğer apsesi olarak kendini gösteren akciğer dışı tüberküloz olgusu [Özet]. *In: Akhan S, eds. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya) Kongre Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2011: 311.
3. Hizmalı L, Doulatbadi A, Kayacan SM, Çağatay A, Eraksoy H. Ciddi akut hepatit kliniği ile kendini gösteren iki erişkin kızamık olgusu [Özet]. *In: Akhan S, eds. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya) Kongre Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2011: 323.
4. Hizmalı L, Erdoğan O, Doulatbadi A, Başaran S, Buğra Z, Çağatay A, Eraksoy H. Chordae tendineae rüptürü ortaya çıkan bir Streptococcus bovis endokarditi olgusu

- [Özet]. *In: Akalın H, ed. 16. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 230.*
5. Hizmalı L, Başaran S, Doulatabadi A, Çağatay A, Eraksoy H. Nadir bir lokalizasyonda oluşan izole kutanöz larva migrans olgusu [Özet]. *In: Akalın H, ed. 16. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 250.*
 6. Aliyev V, Hizmalı L, Doulatabadi A, Başaran S, Taşcıoğlu D, Çağatay A, Eraksoy H. Safra örneklerinin mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi [Özet]. *In: Akalın H, ed. 16. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 265.*
 7. Memiş Z, Hizmalı L, Başaran S, Çağatay A, Eraksoy H. Kronik hepatit C tanısıyla tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi [Özet]. *In: Akalın H, ed. 16. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 267.*
 8. Bakkaloglu OK, Akpınar TS, Hizmalı L, Oto ÖA, Köse M, İliaz R, Erten N, Tascioglu C. A case report of mantle cell lymphoma with intravascular and renal interstitial involvement [Abstract]. *In: Abstracts of 12th European Congress of Internal Medicine European Federation of Internal Medicine EFIM (Prague, October 2-5, 2013). Czech Republic. Poster ID: 377.*
 9. Batu Demir D, Alpay Kanitez N, Yalçınkaya Y, Hizmalı L, Akpınar TS, İnanç M. Sağ kalp endokarditinin hastalık tutulumunu taklit ettiği bir sistemik lupus eritematозus olgusu [Özet]. *In: 15. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi (2-6 Ekim 2013, Antalya). Kongre Kitabı. İstanbul: Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği 2013: 350-2*
 10. Şimşek Yavuz S, Şensoy A, Başaran S, Hizmalı L, Çağatay A, Eraksoy H. Nozokomiyal alt solunum yolu infeksiyonlarında yeni bir patojen: *Corynebacterium* spp [Özet]. *In: Ergönül Ö, Timurkaynak F, eds. 3. Ulusal Sağlık Bakımıyla İlişkili İnfeksiyonlar Simpozyumu (7-9 Mart 2014, İstanbul) Simpozyum Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2014: 218.*