

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

137 910

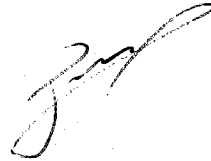
**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE
NAKLİNDE ENGRAFTMAN
ÖNCESİ DÖNEM ENFEKSİYONLARI:
BİR MERKEZİN 7 YILLIK DENEYİMİNİN
GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BOKÜ MANTASYON MERKEZİ

(Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

137910

Uz. Dr. Şeniz ÖNGÖREN



İstanbul-2003

Hematoloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalı ailesinin sağlamış olduğu güven duygusu ve sıcaklığında, bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde katkıları olan Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof Dr Gülten Aktuğlu başta olmak üzere tüm Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, ayrıca Hematoloji Bilim Dalı Başkanlığı sırasında tezimin konusunu seçmemde yardımcı olan Prof Dr Nuran Akman'a, tez danışmanım Doç Dr Zafer Başlar'a, tezimin verilerinin toplanmasında ve şekillenmesinde yardımcı olan Uz Dr Gökhan Aygün'e ve hematoloji ailesinin tüm bireyelerine en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr Şeniz Öngören

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER.....	2
III.HASTALAR VE YÖNTEM.....	9
IV.BULGULAR	15
V.TARTIŞMA	34
VI.ÖZET	43
VII.SUMMARY	44
VIII.KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
IVIG	İntravenöz İmmünoglobulin
HLA	Human Leukocyte Antigen
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HBV	Hepatit-B Virusu
HCV	Hepatit-C Virusu
CMV	Cytomegalovirus
HSV	Herpes Simplex virus
VZV	Varicella-zoster Virus
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MDE	Mikrobiyolojik olarak Dökümante Enfeksiyon
KDE	Klinik olarak Dökümante Enfeksiyon
NBA	Nedeni Bilinmeyen Ateş
AML	Akut Myeloid Lösemi
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
KML	Kronik Myeloid Lösemi
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
HL	Hodgkin Lenfoma
AA	Aplastik Anemi
MM	Multipl Myelom
Kİ	Kemik iliği
K	çevresel kan
BU+CY	Busulfan+Siklofosfamid
TVI+CY	Tüm Vücut Işınlaması+Siklofosfamid
CBV	Siklofosfamid+BCNU+Etoposid
ATG+CY	Anti-timosit Globulin+Siklofosfamid
M	Melfalan
TR	Tam remisyon
KF	Kronik faz
KR	Kısmi remisyon
AGVHH	Akut graft-versus host hastalığı
VOH	Veno-oklüzif hastalık

GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gerek otolog gerekse allojeneik tipte gittikçe artan sayılarda uygulama alanı bulmaktadır. Bu tedavi alternatifleri ile, birçok hematolojik hastalıkta ve kemosensitivitesi olan çeşitli solid tümörlerde ya tam kür sağlanabilmekte ya da geleneksel tedavi yöntemlerine göre hastalısız sağkalım veya genel sağkalım sürelerinde önemli kazanımlar elde edilebilmektedir (1).

HKHN uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri enfeksiyon olup bu komplikasyonun transplantasyonun seyri üzerine olumsuz etkilerinin önlenmesine çalışılmaktadır (2-4). Bu konudaki literatür gözden geçirildiğinde enfeksiyon sorununa tam ve tedavi yaklaşımları ile enfeksiyondan korunma ve profilaksi uygulamaları açısından kök hücre nakli merkezleri arasında önemli farklılıklar olduğu dikkati çekmektedir.

HKHN yapılan hastalarda enfeksiyonun görüldüğü zamana göre farklı dönemlerden söz edilebilir ve her bir dönemde enfeksiyon tipleri ve etkenler farklılıklar göstermektedir. Enfeksiyon komplikasyonunun morbidite ve mortaliteye etkisinin en belirgin olduğu dönem nakil sonrası engraftman öncesi dönem olmaktadır. Bu özel dönemi değerlendiren çalışmalar bu konudaki bilgi birikimine katkıda bulunabilecektir (2, 5-10).

Bu amaçla, bu çalışmada bir merkezin deneyimi olarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde Aralık 1993 – Kasım 2000 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli yapılmış olan ardışık 75 hastanın lökosit engraftmanına kadar olan dönemde meydana gelen enfeksiyonlar retrospektif olarak irdelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalar çeşitli nedenlerle enfeksiyon riski taşımaktadır (Tablo 1). Çeşitli randomize ve retrospektif kontrol gruplu çalışmalarda, enfeksiyon riski ile doğal bariyerlerin bozulması, immün sistemdeki değişiklikler ve graft versus host hastalığı (GVHH) arasındaki ilişkiler vurgulanmaktadır (11, 12).

HKHN yapılan hastaların standart kemoterapi uygulanan hematolojik veya diğer maligniteleri olan hastalardan farklı olarak ele alınmaları gerekmektedir. HKHN sırasında gelişen enfeksiyonlar hastada nötropenin ve immünsüpresyonun uzun sürmesi nedeniyle akut lösemilerden farklıdır. Genellikle akut lösemi indüksiyon tedavisinde derin nötropeni (nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$) 10-12 gün, solid tümör tedavisinde 7-10 gün sürerken HKHN'de ortalama üç hafta sürmektedir.

Bu hastalarda uygulanan yüksek doz hazırlama rejimleri sırasında uzun süreli ciddi mukozit gelişmekte ve hazırlama rejimi öncesinde takılmış olan santral ven kateteri gram pozitif bakteri ve fungal enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır. Diğer önemli sorunlar arasında nötropenin düzelmesine rağmen devam eden nötrofil işlev bozuklukları, T lenfosit alt gruplarındaki değişiklikler, B lenfosit sayısının düşük kalması ve spesifik antikor yanıtındaki yetersizlikler yer almaktadır. Allojeneik kemik iliği nakli sonrası kullanılan siklosporin de T lenfosit defektine ve immünsüpresif dönemin uzamasına yol açar (11, 12).

Otolog veya allojeneik nakiller arasında da enfeksiyon risk ve sıklığı açısından farklılıklar vardır. Otolog kök hücre naklinde aplazik dönemin daha kısa sürmesi, GVHH riskinin olmaması, hastalara uzun süreli immünsüpresif ilaç kullanma gereksinimi bulunmaması gibi farklılıklar enfeksiyon riskini allojeneik nakillere göre daha az orana indirmektedir. Buna rağmen engraftmanı geciken veya hastalığı nedeniyle uzun süreli tedavi gereksinimi olan bazı olgular için enfeksiyon açısından riskli dönem uzayabilmektedir (13, 14).

Kullanılan kök hücre kaynağı da enfeksiyon sıklığını etkileyebilmektedir. 1990'lı yıllara kadar hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılırken, bu tarihten itibaren tüm dünyada ve ülkemizde çeşitli yöntemlerle mobilize edilerek çevresel kandan toplanan kök hücreleri bu işlem için hücre kaynağını daha çok oluşturmaya başlamıştır. Yapılan tüm çalışmalarda, posttransplant nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin otolog çevresel kan kök hücre nakillerinde, otolog kemik iliği nakillerine göre daha kısa olduğu bildirilmektedir. Bu şekilde nötropeni süresinin kısaltılması, enfeksiyon riskini ve febril

nötropenik atak sayısını anlamlı derecede azaltabilmektedir. Allojeneik çevresel kan kök hücre ve allojeneik kemik iliği nakilleri arasında da enfeksiyon riski açısından farklılıklar bildirilmektedir; ancak bu iki uygulamanın başarısı ve geç komplikasyonları açısından karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar hala tüm dünyada devam etmektedir (3, 5, 7, 8, 12).

Tablo 1: HKHN’de enfeksiyon gelişimine etkili olabilecek faktörler

1. İmmünsüpresyonun varlığı (nötropeni, hücrel ve humoral immünitede bozukluk), derecesi, süresi
 2. Transplantasyon endikasyonu – altta yatan veya eşlik eden hastalıklar
 3. Enfeksiyonun gelişme zamanı
 4. Enfeksiyon etkeni ve direnç durumu
 5. İnvazif girişimler
 6. Alıcı ve vericinin fırsatçı enfeksiyonlar açısından serolojik durumları
 7. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu
 8. Profilaksi yaklaşımı (izolasyon, el yıkama, profilaktik anti-enfektif kullanımı)
 9. Anatomik bariyerlerde zayıflama
 10. Akut ve kronik GVHH
-

Kök hücre nakli uygulanan hastalarda ateşin enfeksiyon dışı nedenleri de söz konusudur; ancak, epizodların çoğunluğu enfeksiyon kaynaklıdır. Ayrıca bu hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi ateş olabileceğinden ve tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanabildiğinden her ateşli hastaya aksi kanıtlanıncaya kadar enfeksiyon varmış gibi yaklaşmak gereklidir.

Enfeksiyonlar ve Zamanlama

Myeloablatif amaçlı kemo/radyoterapi uygulamalarını izleyen aplazi döneminden sonra allojeneik nakillerde verici kaynaklı hematopoezin başladığının, otolog nakillerde otolog rekonstitüsyonun gerçekleştiğinin belirtisi olarak total lökosit (veya nötrofil) ve trombosit sayılarının belli eşik değerleri geçmesi “*engraftman*” olarak kabul edilmekte olup, engraftman zamanı ile ilişkili olarak enfeksiyonlar için dört farklı dönemden söz edilebilir ve her bir dönemde enfeksiyonların tipi ve etkenler farklılıklar göstermektedir:

1. Transplantasyon öncesi dönem'de enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri nötrojeni ve anatomik bariyerlerde bozulmadır. Bu dönemde enfeksiyonların gelişmesini belirleyen daha çok altta yatan hastalık olmaktadır. HKHN ile ilgili enfeksiyonların %10'u bu dönemde gelişmektedir. Sepsis ve pnömoni oranı ile mortalite düşüktür.

2. Engraftman öncesi dönem (0-30. günler)'de enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri nötrojeni, makrofaj ve doğal öldürücü hücre fonksiyon bozuklukları, anatomik bariyerlerde bozulmadır. Bu konu aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

3. Engraftman sonrası erken dönem (30-100. günler)'de enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri hücrel immünitede ve anatomik bariyerlerdeki bozulmadır. Bu dönemin en tipik enfeksiyonu sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonudur. Bu dönemde görülen viral pnömonilerden respiratory syncytial virus, influenza virus, parainfluenza virus ve diarelerden de adenovirus, rotavirus, coxsackie virus sorumludur. Nötropenin düzelmesi ile mantar enfeksiyonlarının sıklığı azalmaktadır.

4. Engraftman sonrası geç dönem (> 100. gün)'de enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri hücrel ve humoral immünitelerin düzelmesinde gecikme, anatomik bariyerlerde bozukluk ve fonksiyonel asplenidir. Bu dönemi tanımlayan en önemli enfeksiyon Varicella zoster virus (VZV) enfeksiyonudur ve geç dönem enfeksiyonlarının yaklaşık %40'ından sorumludur; bakteriyel enfeksiyonlar (S pneumoniae, H influenza ve N meningitidis) %30, mantar enfeksiyonları da %20 oranında görülmektedir (15).

Engraftman Öncesi Dönem Enfeksiyonları

Bu dönem hastaya kök hücrenin verilmesi ile başlar ve engraftmana kadar devam etmektedir. Hastada hazırlama rejimine bağlı olarak uzun süreli ve ağır bir nötrojeni gelişmektedir. Hazırlama rejiminde total vücut ışınlaması kullanılan hastalarda enfeksiyon riski ve geç dönemde zona zoster görülme sıklığı artmaktadır. Anatomik bariyerlerdeki bozulmanın en ciddi olduğu dönem bu dönemdir. Yapılan kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olarak genellikle 10-20. günler arası ciddi mukozit görülmektedir. Eğer GVHH gelişmezse engraftmanı izleyerek mukozit düzelebilmektedir. Oral mukozada gelişen Candida veya Herpes enfeksiyonları da mukozal hasara yol açabilmektedir. Ayrıca tüm hastalarda kateter bulunması da enfeksiyon için bir giriş kapısı oluşturmaktadır.

Bakteriyel enfeksiyonlar

Bu dönemde hakim olan bakteriyel enfeksiyonlardır ve hastaların yaklaşık yarısında bakteriyemi görülmektedir. İntravenöz kateter giriş yerleri, perirektal bölge ve oral mukoza,

enfeksiyonların en fazla yerleştiği alanlardır. Genellikle hakim olan gram negatif enfeksiyonlarsa da son 10 yıl içerisinde gram pozitif enfeksiyonlarda belirgin bir artış görülmektedir. Bunun sebepleri arasında kinolon profilaksisi sonucunda streptokok enfeksiyonlarında artış, daha ağır mukozite yol açan yoğun hazırlık rejimi uygulamaları ve ateş ataklarında daha çok gram negatif ajanlara etkili geniş spektrumlu ampirik antibiyotik kullanımı ileri sürülmektedir. Bakteriyemi dışında febril pnömonitis ve kateter enfeksiyonları da bu aşamada sıktır.

Kateter enfeksiyonlarının etkenleri şöyle sıralanabilir:

Gram pozitif bakteriler (%60):

Staphylococcus epidermidis,

Staphylococcus aureus,

Streptococcus türleri,

Corynebacterium türleri;

Gram negatif basiller (%10-30);

Mantarlar (%5-10)

Bu enfeksiyonların çoğu kateter çekilmeden tedavi edilebilmektedir. Ancak, tünel enfeksiyonu, tedaviye rağmen bakteriyeminin devam etmesi (Staph aureus), Bacillus, Candida türleri ve Corynebacterium JK üremesi durumunda kateter çekilmesi gereklidir.

Viral enfeksiyonlar

Bu dönemin tipik viral enfeksiyonu Herpes simpleks virus (HSV) enfeksiyonudur. HSV'nin kaynağı latent virusun reaktivasyonudur. Transplantasyon öncesi seropozitif olanlarda HSV enfeksiyonu gelişme riski %75 civarındadır. Eğer hasta normal lenfosit yanıtına sahip değilse, sık ve tekrarlayan HSV enfeksiyonları gelişebilmektedir. Dudak tutulumu yerine ağız içi enfeksiyonu ön planda görülmektedir. HSV-1, HSV-2'ye göre daha sıktır. HSV enfeksiyonu varlığında bakteriyel enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Aktif HSV'si olan hastalarda gelişen erken dönem pnömonilerinde mutlaka HSV pnömonisi düşünülmelidir.

Mantar enfeksiyonları

Genellikle transplantasyonu izleyen ilk günlerdeki enfeksiyonlardan bakteriyel etkenler mantarlara göre daha sık sorumludur. Uzamış nütropeniye bağlı olarak HKHN'ni izleyen ikinci haftadan sonra mantar enfeksiyonu sıklığı artmaktadır. Özellikle ampirik antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi düşmeyen hastalarda mantar enfeksiyonu olasılığı düşünülmelidir. Bu

dönemde başlıca iki tür mantar enfeksiyonu etkeni görülür: Candida ve Aspergillus türleri. Candida türleri arasında Candida albicans ilk sırayı almaktadır. Flukonazol profilaksisi yaygınlaştıkça Candida crusei'nin de etken olarak görülmeye başlandığı bildirilmektedir.

Granülositopeninin uzun sürmesi ve GVHH mantar enfeksiyonunu kolaylaştırıcı önemli nedenler arasında sayılmaktadır. Ayrıca mukozitin derecesi, santral ven kateteri varlığı, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme, hücresel bağışıklıktaki yetersizlik, hastane koşulları (gıda, tesis, havalandırma, medikal gereçler vd), hastanın yaşam şekline ait özellikler (meslek, hayvan besleme, zararlı madde alışkanlığı) ve daha önceden geçirilmiş mantar enfeksiyonu ya da kolonizasyonu ve ilave hastalıkların varlığı (diabetes mellitus, CMV enfeksiyonu) gibi faktörler de mantar enfeksiyonları için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (16). Klinikte, genellikle orofarengeal kandidiyazis şeklinde görülmekle birlikte febril pnömonitis veya dissemine kandidiyazis tablosuyla da karşılaşılabılır. Aspergillus enfeksiyonları da sık olmakla birlikte bu ajanın tanısı genellikle zordur. Febril pnömonitis kliniği olan hastaların tümünde ve beraberinde paranazal bölge ağrısı ve burun etrafında kızarıklık olduğunda Aspergillus enfeksiyonu düşünülmelidir (17). Özellikle yakın zamanlarda inşaat ve tamirat olan kemik iliği transplantasyon ünitelerinde aspergillus enfeksiyonları sıklığı artmaktadır.

Febril pnömonitis sendromu

Bu tablo genellikle geç dönemde ve GVHH gelişen hastalarda görülmekle birlikte erken dönemde özellikle gram negatif basillere bağlı pnömonilerde görülebilmektedir. Bu dönemde febril pnömonitis sendromu gelişenlerde pulmoner ödem, ilaç ve radyasyona bağlı pulmoner toksisite, altta yatan hastalığın akciğer tutulumu, diffüz alveoler hemoraji gibi enfeksiyon dışı nedenlerin de düşünülmesi gereklidir (17).

Enfeksiyondan Korunma, Profilaksi ve Alıcının Güçlendirilmesi

Hastaların hastane çalışanları, hastane koşulları, solunan hava, içilen su ve gıdalar gibi çeşitli enfeksiyon taşıyıcılarıyla karşı karşıya oldukları ve immünsüpresif olmaları nedeniyle daha fazla risk altında oldukları, ayrıca bu hastalarda enfeksiyonların seyrinin ağır ve tedavisinin daha güç olduğu bir gerçektir. Nakil ünitelerinde enfeksiyonların önlenmesi amacıyla hastanın içinde bulunduğu çevre ile ilgili çeşitli önlemler alınmakta ve bu önlemler üniteler arasında büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Çok katı önlemlerin dahil edildiği

laminar hava akımlı oda şartlarından, hiç önlem içermeyen şartlar gibi değişen koşullarda HKHN uygulayan merkezler olduğu bilinmekte ve bu yöntem değişkenliği nakil için gerekli efor ve maliyeti de doğrudan etkilemektedir. Bugüne kadar herhangi bir metodun diğerlerine üstünlüğü de gösterilebilmiş değildir. Benzer şekilde merkezler arasında profilaksiye yönelik uygulamalar açısından da farklılık mevcut olup kimi ünitelerde profilaksi hiç uygulanmamakta, kimi ünitelerde de yoğun profilaksi uygulamaları yapılmaktadır.

Korunma

HKHN yapılan hastaların çevre ortamdan tam ya da kısmi izolasyonu, enfeksiyon riskini azaltmada önemli bir yöntem olarak düşünülmüştür. Bu amaçla hastaların özel odalarda bakımı, hasta odalarına girerken maske ve özel giysi kullanılması gibi “reverse” izolasyon teknikleri kullanılmışsa da, enfeksiyonu önleme açısından bu yöntemler ile basit el yıkama arasında bir fark bulunmamıştır (18). Basit sabunla el yıkamanın bile el florasında önemli ölçüde azalma sağladığı bildirilmektedir. HEPA filtreleri kullanılarak laminar hava akımı ile odalara giren havanın temizlenmesi, gıdaların özel hazırlanması ve suyun sterilizasyonu gibi yöntemlerin kullanılmasının en çok aplastik anemili hastalarda yararlı olduğu ve bu yöntemin özellikle aspergillus sorunu olan yerlerde avantajlı olabileceği düşünülmektedir (19). Tüm bu önlemlere rağmen hastaların çoğunda ateş görülmektedir; çünkü, bu hastalarda enfeksiyon etkenlerinin çoğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda cilt dekontaminasyonu ve absorbe edilmeyen antibiyotiklerle gastrointestinal dekontaminasyon sık kullanılmaktadır. Ancak hastalarda uyum sorunu, süperenfeksiyonlar ve direnç gelişmesi gibi nedenlerle bu uygulamalardan beklenen etkinlik her zaman gözlenmemektedir (20).

Profilaksi

Antibakteriyel profilaksi

Barsağın anaerob florası korunarak gram negatif bakterileri baskılamaya yönelik uygulamalar uzun süredir yapılmaktadır. Bunlar arasında en eskisi trimetoprim sülfometaksazol olup, P carinii'ye karşı etkinliği kanıtlanmıştır. Trimetoprim sülfometaksazolün nötropeni yapıcı etkisi vardır ve nütrofil engraftmanını geciktirebilmektedir. Dekontaminasyon rejimlerine siprofloksasin eklenmeye başladıktan sonra gram negatif enfeksiyonlarda azalma saptanmıştır, ancak bunun sağ kalım üzerinde olumlu bir katkısı olmadığı gibi, Streptococcus viridans bakteriyemisinin de belirgin derecede arttığı bildirilmektedir (21).

Antifungal profilaksi

Flukonazol profilaksisinin gerek yüzeysel gerekse derin mantar enfeksiyon sıklığını ve mortalite oranını belirgin olarak azalttığı bildirilmektedir (22). Ancak flukonazolün aspergillusta etkisiz kalması ve *Candida crusei* sıklığının artması gibi bazı özellikleri sözkonusudur. Bu nedenle nakil öncesinde invazif aspergillozis hikayesi olan hastalarda profilaktik olarak düşük doz amfoterisin B kullanımını önerilmektedir.

Antiviral profilaksi

Asiklovir HSV'un profilaksisi ve enfeksiyonunun tedavisinde başarılı olması nedeniyle çoğu merkez tarafından rutin olarak kullanılmaktadır. HSV yönünden seropozitif olan hastalarda profilaktik olarak asiklovir kullanımı ile mukoza lezyonlarında ve bakteriyemilerde belirgin azalma bildirilmektedir; ancak CMV profilaksisinde kullanılması yetersizdir. CMV profilaksisi amacıyla seronegatif alıcının korunması için kan ürünlerinin seronegatif vericilerden sağlanması ve lökosit filtrelerinin kullanılması önerilmektedir. Seropozitif alıcılarda ise virusun reaktivasyonunun önlenmesi amacı ile gansiklovir profilaksisi kullanılmaktadır, ancak gansiklovirin kemik iliği toksisitesi yapması nedeniyle genellikle -1 ile +21. günler arası kullanılmaması önerilmektedir.

Alıcı Savunmasının Güçlendirilmesi

Hematopoetik büyüme faktörleri kullanımı

Hematopoetik büyüme faktörlerinin nötrofil engraftman süresini kısalttığı ve mukoza iyileşmesini hızlandırabildiği bildirilmektedir (23). Bu ajanların kullanımıyla kimi çalışmalarda febril atak sayısı ve antibiyotik kullanımının azaldığı, hastanede kalma süresinin kısalacağı saptanmakla birlikte, bu çalışmaların çoğunda ve bu gibi yararlarının görülmediği diğer çalışmalarda sağkalım üzerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (6, 7, 11).

İmmünglobulin kullanımı

Allojeneik nakilde immünglobulin kullanımı ya polivalan (intravenöz immünglobulin-IVIG) ya da CMV spesifik immünglobulin şeklinde olmaktadır. CMV spesifik immünglobulin ile yapılan çeşitli çalışmalarda, kullanımın hem GVHH'ni hem de CMV'yi azalttığı gösterilmişse de bunun yararı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Otolog nakillerde ise IVIG profilaksisinin yeri olmadığı genellikle kabul edilmektedir (24, 25).

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Aralık 1993 – Kasım 2000 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli yapılmış olan ardışık 75 hastanın nakil sonrası erken dönemde meydana gelen enfeksiyonları retrospektif olarak irdelendi.

I-Nakil ile ilgili özellikler:

Genel Uygulamalar

Hastalar kemik iliği nakil ünitesine santral venöz kateterleri (Hickman) takılmış olarak -7. günde alındı; tüm tedavileri ve total parenteral beslenmeleri bu yolla yapıldı. Siklofosfamid kullanımı sırasında hemorajik sistit profilaksisi amacıyla mesane sondası yerleştirilerek irrigasyon yapıldı.

Hazırlama rejimleri

Hazırlama rejimleri hastalıklara uygun olarak seçildi. Allojeneik nakil yapılan grupta, akut ve kronik lösemili hastalar için iki hazırlama rejimi kullanıldı:

1. Üç gün süreyle toplam 6 fraksiyonda 12 Gy tüm vücut ışınlaması ve 2 gün süreyle siklofosfamid 60 mg/kg/gün (TVI+CY) (26),
2. Dört gün süreyle busulfan 4 mg/kg/gün ve iki gün süreyle siklofosfamid 60 mg/kg/gün (BU+CY) (27).

Aplastik anemili (AA) hastalara siklofosfamid 50 mg/kg/gün (4 gün) ve anti-timosit globulin 30 mg/kg/gün (3 gün) verildi (CY+ATG) (28).

Otolog nakil grubunda Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfomalı (HH) hastalara CBV rejimi uygulandı: siklofosfamid 1,6 g/m²/gün ve etoposid 400 mg/m²/gün (her ikisi de dört gün) ile BCNU birinci gün 150 mg/m²/gün ve sonraki üç gün boyunca 100 mg/m²/gün uygulandı (29).

Multipl myelomlu (MM) hastalara melfalan 200 mg/m² verildi (30).

Akut myeloid lösemili (AML) bir hastada hazırlık rejimi olarak BU+CY kullanılarak otolog kemik iliği nakli yapıldı.

Mobilizasyon Rejimleri

NHL ve Hodgkin Lenfomalı hastalarda mobilizasyon için birinci gün deksametazon 24 mg/gün, BCNU 60 mg/m²/gün, melfalan 30 mg/m²/gün ile dört gün boyunca etoposid 75 mg/m²/gün ve sitozin arabinozid 200 mg/m²/gün'den oluşan DEXA-BEAM protokolü (31), multipl myelomlu hastalarda da siklofosfamid 5 g/m² kullanıldı (30). Bu kemoterapileri takiben tüm hastalara çevresel kan kök hücrelerinin toplandığı son güne kadar filgrastim 300 µg/gün, subkutan uygulandı. Lökosit sayısının >1000/mm³ olduğu ilk gün lökofereze başlandı. En az 2x10⁶/kg CD34+ hücre elde edilene kadar aferez işlemi tekrarlandı. İşlem için Baxter'in Fenwall CS3000 plus otomatik hücre ayırıcısı kullanıldı.

Kemik İliği Toplama İşlemi (Harvesting)

Allojeneik kemik iliği nakli uygulanan hastalarda vericinin iliği ameliyathanede, steril koşullarda genel anestezi altında posterior iliak kanattan multipl ponksiyonlarla alındı. Toplam lökosit sayısının minimum 2x10⁸/kg olması hedeflendi.

Allojeneik Çevresel Kan Kök Hücre Toplanması

Vericilere nakilden dört gün önce 2x8 µg/kg/gün sc filgrastim başlandı ve 5. gün yukarıda tanımlandığı şekilde aferez yapılarak en az 2x10⁶/kg CD34+ hücre elde edilene kadar devam edildi.

Kök Hücre Kriyoprezervasyonu ve Reinfüzyonu

Toplanan kök hücreler %10 oranında DMSO ile karıştırıldı. Programlı dondurucu (Biomed Planer R201) ile kriyoprezerve edildi. -180°C'de sıvı nitrojende saklandı. Kök hücre reinfüzyonundan önce ürün 37°C'lik su banyosunda hızla eritildi. Tıbbi gözetim altında premedikasyon yapılarak hastalara intravenöz olarak verildi.

Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi ve Tanısı

Allojeneik nakil yapılan hastalarda Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi amacıyla nakilden bir gün önce siklosporin (2x1.5 mg/kg) başlandı (32). Ayrıca metotreksat (1. günde 15 mg/m²/gün; 3, 6 ve 11. günlerde 10 mg/m²/gün) uygulandı. Akut GVHH'nin tanısı ve derecesi Seattle kriterlerine göre belirlendi (33) ; tanı konulan hastalara 1-5 mg/kg/gün metil prednizolon uygulandı.

Veno-Oklüzif Hastalık (VOH)

Veno oklüzif hastalık (VOH) yönünden hastalar hergün değerlendirildi ve tanı için Mc Donald kriterleri kullanıldı (34).

Büyüme Faktörü Kullanımı

Büyüme faktörü (G-CSF veya GM-CSF) kullanım endikasyonu, zamanı ve dozu hastaların özelliklerine göre belirlendi.

Transfüzyon Politikası

Transfüzyon desteği için endikasyonlar belirlenirken klinik tanı ve hastanın semptomları göz önünde bulunduruldu. Hemoglobün <7-8 gr/dL olduğunda eritrosit süspansiyonu desteği yapıldı. Trombosit transfüzyonları için hastanın kliniği de dikkate alınarak asemptomatik hastalarda transfüzyon için trombosit sayısının $\leq 10.000/\text{mm}^3$ olması beklenirken, ateşli hastalarda $\leq 20.000/\text{mm}^3$ bulunduğu ve hemorajik diatezli hastalarda da uygun hemostazı sağlamaya yetecek kadar replasman yapıldı. Tüm kan ürünleri 2400-3000 rad ile ışınıldı ve uygulamada lökosit filtresi kullanıldı.

Engraftman

Engraftman kriteri olarak nakil sonrası dönemde total lökosit sayısının $>1000/\text{mm}^3$ olması lökosit engraftmanı, trombosit sayısının transfüzyon desteği olmaksızın $>50000/\text{mm}^3$ olması trombosit engraftmanı olarak kabul edildi.

II- Enfeksiyonlarla İlgili Özellikler

Transplantasyon Öncesi Enfeksiyon Açısından Risk Değerlendirmesi

Nakil sonrası enfeksiyöz komplikasyonları değerlendirmek amacıyla hastaların nakil öncesinde karşılaştıkları enfeksiyonlar kaydedildi. Nakil öncesi dönemde Hepatit B,C, CMV, HSV için serolojik testler yapıldı.

Enfeksiyon Açısından İzlem

Hastalar her gün muayene edildi. Vital bulguları dört saatlik aralıklarla takip edilerek kaydedildi. Haftada iki kez sürveyans (idrâr, dışkı, hemokültür, kateter giriş yeri, boğaz, burun) kültürleri alındı. Haftada bir kez rutin olarak akciğer grafisi çekildi. CMV enfeksiyonu

açısından reaktivasyonu değerlendirmek için haftada bir kez Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile CMV DNA'sı ve immün floresans metodu ile CMV pp65 antijenemisi çalışıldı.

Enfeksiyondan Korunma ve Profilaksi Önlemleri

Hastaların çoğu engraftmana kadar olan dönemde pozitif basınçlı HEPA-filtreli tek kişilik odalarda, yalnız başlarına kaldı. Çiğ sebze ve meyvelerin yenmesi, musluk suyu kullanılması, pastörize olmayan süt-süt ürünlerinin kullanılması ve hasta odasına çiçek konulmasına izin verilmedi. Hastaların her gün duş almaları sağlanmaya çalışıldı. Ünitelerde hemşire başına düşen hasta sayısı 2-3 olup, hastaya temas öncesi ve sonrası el yıkama zorunluluğu ödünsüz olarak uygulanmaya çalışıldı. Rutin olarak maske, bone, önlük ve galoş kullanıldı.

Düzenli olarak topikal ve oral dekontaminasyon (vankomisin 3x125 mg, po; gentamisin 3x80 mg, po) uygulandı. -7 ile -2. günler arasında Pneumocystis carinii'ye yönelik profilaksi amacıyla trimetoprim sülfometoksazol (2x160/800 mg) uygulandı; ilacın myelosüpresif etkisi nedeniyle engraftmana kadar olan dönemde verilmedi. Engraftmana kadar olan dönemde -4. günden başlayarak flukonazol (400 mg/gün) ile antifungal profilaksi yapıldı. Yine bu dönemde haftada bir kez intravenöz immünglobulin (500 mg/kg/gün) ve hastanın CMV, HSV ile donörün CMV serolojik durumuna göre asiklovir (3x500 mg/m²) kullanıldı. Ünitimizde bazı dönemlerde sistemik antibakteriyel profilaksi de uygulandı.

Ateşli Hastaya Yaklaşım

Takiplerinde aksiller vücut ısısının bir kez 38,3°C veya 12 saatlik süre içerisinde iki veya daha çok 38°C olarak saptanması durumunda hastalar enfeksiyon odakları açısından ayrıntılı değerlendirildi; takiben akciğer grafileri tekrarlandı. Febril nütropeni atağında hemokültür için çevresel kandan iki, santral ven kateterinden bir örnek ve idrar kültürü alındı ve acil olarak 3. kuşak sefalosporin / karbapenem + aminoglikozid tedavisine başlandı. IDSA rehberlerine uygun olarak başlangıçta ya da uygun dönemde glikopeptid ve antifungal tedaviler eklendi (35, 36). Ampirik olarak başlanan antibiyoterapi, kültür sonuçlarına uygun olarak modifiye edildi. Tedaviye bütün klinik semptomlar ortadan kayboluncaya ve mutlak nütrofil sayısı >500/mm³ olana kadar devam edildi.

Tanımlar

Polimorfo-nükleer lökosit sayısının <500/mm³ saptanması **nütropeni**, <100/mm³ olması **derin nütropeni** olarak kabul edildi. Nütropenik hastada, kan ürünü transfüzyonu, sitotoksik

ilaç kullanımı ya da hastalık ateşi gibi enfeksiyon dışı ateş sebeplerinin olmamasına rağmen oral vücut ısısının bir kez 38,3°C veya 12 saatlik süre içerisinde ikiden fazla 38°C olarak saptanması **febril nötropeni** olarak tanımlandı. En az 7 gün süreyle ateşsiz olan bir hastada ateşin yeniden yükselmesi yeni bir febril nötropeni atağı olarak kabul edildi.

Mikrobiyolojik olarak dökümante enfeksiyon (MDE), bir enfeksiyon alanından, histolojik materyalden ya da kan kültüründen uygun tekniklerle organizmanın elde edilmesi olarak tanımlandı.

Bu kategori hem tek ya da birden çok etkene bağlı, fakat hematojen olmayan bir enfeksiyon odağının saptanamadığı bakteriyemik enfeksiyonları, hem de beraberinde bakteriyemi olsun ya da olmasın, mikrobiyolojik olarak saptanmış bir enfeksiyon odağını (pnömoni, sellülit gibi) kapsamaktadır.

Klinik olarak dökümante enfeksiyon (KDE), belli bir enfeksiyon odağı (pnömoni, sellülit gibi) saptanmış olduğu halde, mikrobiyolojik patogenezinin kanıtlanamadığı ya da inceleme için örnek alınamayan durumları tanımlamak için kullanıldı.

Mikrobiyolojik ve klinik olarak nedenin bulunamadığı durumlarda ateş, **nedeni bilinmeyen ateş (NBA)** olarak kabul edildi.

Pnömoni balgamda etkenin saptanabildiği, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum semptomları ve/veya akciğer grafisinde yeni infiltrasyonlar ve ateşin >38°C olması olarak tanımlandı.

Kateter giriş yerinde pürülans görülmesi ya da 2'cm den daha küçük bir inflamasyon izlenmesi **çıkış yeri enfeksiyonu** olarak adlandırıldı. Tüneli kateterlerde inflamasyonun proksimale doğru 2 cm'den daha çok ilerlemesi ise **tünel enfeksiyonu** olarak kabul edildi. Tünel enfeksiyonunun tanısı için hemokültür pozitifliği kriter olarak alınmadı. Ateş ve sepsis kliniği olan, periferik venöz ve kateter kültürlerinde üreme olan, ama uygun antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan veya belirgin başka enfeksiyon odağı bulunmayan hastalar da **kateterle ilişkili bakteriyemi** olarak tanımlandı. Klinik bulgular varlığında kan kültürlerindeki her türlü üreme anlamlı kabul edildi. Plazma koagülaz negatif stafilokok, difteroid çomak, alfa hemolitik streptokok, Propionibacterium acnes, Bacillus cinsi bakteri üremeleri ancak iki hemokültürde üreme varlığında dikkate alındı.

Varicella Zoster Virus (VZV) enfeksiyonu tanısı dermatomal yayılım gösteren tipik veziküler cilt lezyonlarının varlığı ile, HSV enfeksiyonu tanısı tipik lezyonların görülmesi ile konuldu.

Tedaviye yanıt

Ateşin normale döndüğü, var olan klinik belirti ve bulguların gerilediği, başlanan ampirik tedavide değişiklik yapmaksızın etkenin eradike edildiği hastalarda tedaviye yanıt **iyileşme** olarak değerlendirildi. Ampirik olarak başlanan tedaviye rağmen ateşin devam ettiği ve yeni antibiyotik/antifungal/antiviral/antiparaziter ilaç eklenmesi ve/veya değiştirilmesi ile ateşin düştüğü, klinik belirti ve bulguların gerilediği hastalar **modifikasyonlu iyileşme** olarak kabul edildi. Tedaviye rağmen ateşin devam ettiği, etkenin saptanamadığı veya etkenin tedaviye rağmen hala saptandığı durumlar veya hastanın enfeksiyon nedeniyle kaybedilmesi tedavinin **başarısızlığı** olarak kabul edildi.

İstatistik Değerlendirme

Bu çalışmada kategorik verilerin değerlendirilmesinde χ^2 testi, numerik verilerin kıyaslanmasında student-t (bağımsız örnekleme) ve Mann-Whitney u testleri kullanıldı. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (37).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 hastanın demografik ve transplantla ilişkili bazı klinik özellikleri tablo 2’de özetlenmiştir.

54 hastaya HLA-A, B ve DR’si genotipik olarak uyumlu (idantik) ve mikst lenfosit kültürleri negatif olan kardeşlerinden ve bir hastaya da HLA tam uyumlu kuzeninden allojeneik nakil yapılmıştır.

Cinsiyet açısından dağılıma bakıldığında, genel toplam içinde erkek ve kadın sayısı birbirine yakın olmakla birlikte, allojeneik nakil yapılan grupta kadın hasta sayısının, olog nakil grubunda da erkek hasta sayısının fazla olduğu görülmüştür.

Nakil için yaş üst sınırları dolayısıyla beklendiği üzere, allojeneik nakil yapılan hastalar olog nakil yapılan hastalara göre daha gençtir.

Allojeneik nakil grubunda hastaların çoğu (%90,9) akut lösemi/KML tanılı iken , olog nakil grubunun %85’i lenfoma tanılı hastalardan oluşmaktadır.

Nakil öncesinde allojeneik grubun büyük çoğunluğu erken evredeyken, olog grubun %55,5’i ileri evredeydi.

Tanıdan nakile kadar geçen süre her iki nakil grubunda da birbirine yakındır.

Kök hücre kaynağı olarak allojeneik nakil grubunda daha çok kemik iliği, olog nakil grubunda ise çevresel kan kullanılmıştır.

Lökosit ve trombosit engraftmanı klasik bilgilere uygun olarak olog nakil grubunda daha erken gerçekleşmiş ve bununla ilişkili olarak da bu grupta daha az eritrosit ve trombosit transfüzyonu ihtiyacı olmuştur.

Enfeksiyon ve Ateş Gelişimi

Nakil yapılan 75 hastanın 16’sında (%21,3) engraftmana kadar geçen dönemde enfeksiyon saptanmamıştır. İki hastada ateş gözlenmemesine karşılık, bunların birinde yumuşak doku enfeksiyonu, diğerinde lenfanjit gelişmiştir; bu iki hastada oral ve lokal tedavi ile sağaltım sağlanmıştır. Geriye kalan 57 hastada (%76) toplam 76 ateş atağı gelişmiştir (Tablo 3). Ateş gelişimi oranı ve atak dağılımı açısından iki nakil grubu arasında farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam	Allojeneik	Otolog
Sayı	75	55	20
Cinsiyet			
Kadın	37(%49,3)	34(%61,8)	3(%15)
Erkek	38(%50,6)	21(%38,1)	17(%85)
Yaş, yıl, medyan(aralık)	25 (14-54)	24(14-44)	31,5(15-54)
Tanı*			
AML	25	24	1
ALL	13	13	-
KML	13	13	-
NHL	10	-	10
HL	7	-	7
AA	5	5	-
MM	2	-	2
Hastalığın durumu*			
Erken(1.TR,1.KF,KR)	48	40	8
İlerlemiş	20	10	10
Tanıdan transplanta kadar geçen süre, ay, medyan(aralık)	12(1-101)	14(1-28)	16(7-101)
Kök hücre kaynağı*			
Kİ	52	48	4
ÇK	22	7	15
Kİ + ÇK	1	-	1
Kök hücre içeriği			
Çekirdekli hücre, x10 ⁸ /kg		2,65 (1-3,98)	
CD34 ⁺ , x10 ⁶ /kg		9,96 (0,45-121,7)	
Hazırlama rejimleri*			
BU+CY	27	26	1
TVI+CY	24	24	-
CBV	17	-	17
ATG+CY	5	5	-
M	2	-	2
Lökosit engraftmanı, gün,medyan(aralık)	20(8-36)	21(12-32)	11(8-36)
Trombosit engraftmanı gün,medyan(aralık)	25(11->120)	29(13->120)	14(11->60)
Eritrosit transfüzyonu Ünite,medyan(aralık)	5(0-19)	6(0-19)	4.5(0-15)
Trombosit transfüzyonu Aferez ünitesi,medyan(aralık)	5(1-27)	8(2-27)	4(1-13)
AGVHH*	9	9	-
VOH^o	9	8	1
Büyüme faktörü kullanımı	38	21	17

*AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, KML: Kronik Myeloid Lösemi, NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, AA: Aplastik Anemi, MM: Multipl Myelom,

*Kİ: Kemik iliği, ÇK: Çevresel kan,

*BU+CY: Busulfan+Siklofosfamid, TVI+CY: Tüm Vücut Işınlaması+Siklofosfamid, CBV: Siklofosfamid+BCNU+Etoposid, ATG+CY: Anti-timosit Globulin+Siklofosfamid, M: Melfalan

*TR: Tam remisyon, KF: Kronik faz, KR: Kısmi remisyon,

*AGVHH: Akut graft-versus host hastalığı,

^oVOH: Veno-oklüzif hastalık

Tablo 3: Ateş ataklarının dağılımı

	Toplam	Allojeneik	Otolog
Hasta (n)	75	55	20
Ateş			
Yok	18 (%24)	15 (%27,2)	3 (%15)
Var	57 (%76)	40 (%72,8)	17 (%85)
Ateş atağı sayısı			
1 Atak	39 (%68,4)	27 (%67,5)	12 (%70,5)
≥2 Atak	18 (%31,6)	13 (%32,5)	5 (%29,5)
Toplam	76	53	23

Allojeneik HKHN Grubunda Ateş

Allojeneik kök hücre nakil grubunda, ateş gelişimi üzerine etkili olabilecek parametreler değerlendirildiğinde aplastik anemi tanılı, ATG+CY hazırlama rejimi kullanılan, AGVHH gelişen, trombosit engraftmanı uzayan, ilerlemiş hastalığı olan, daha fazla sayıda eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapılanlarda daha çok, KML tanılı olanlarda daha az ateş atağı geliştiği izlenimi edinilmekle birlikte, ateş gelişimi ile etkisi araştırılan demografik ve klinik faktörlerden yaş, cinsiyet, hastalık tanısı, nakilde hastalığın durumu, kök hücre kaynağı, hazırlama rejimi, AGVHH, VOH, lökosit ve trombosit engraftman süreleri, büyüme faktörü kullanımı ile tanıdan nakile kadar geçen süre arasında ilişki saptanmamış, yalnızca eritrosit transfüzyonu sayısı (p: 0,011) ve trombosit transfüzyonu sayısı (p: 0,018) anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Otolog HKHN Grubunda Ateş

Otolog kök hücre nakli grubunda, ateş gelişimi üzerine etkili olabilecek parametreler değerlendirildiğinde daha yaşlı olanlar, multipl myelom ve NHL tanısı olanlar, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılanlar, hazırlama rejimi olarak melfalan kullanılanlar, ilerlemiş hastalığı olanlar, tanıdan nakile geçen süresi kısa olanlar ve daha çok eritrosit transfüzyonu yapılanlarda daha sık, trombosit engraftmanı gecikenlerde daha az ateş geliştiği izlenimi edinilmekle birlikte, ateş gelişimi ile etkisi araştırılan özellikler arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 5).

Tablo 4: Ateş gelişimi ile demografik ve klinik parametrelerin ilişkisi (Allojeneik nakil yapılan hastalarda)

	<u>Ateş (var)</u>	<u>Ateş (yok)</u>	<u>p</u>
Sayı	40	15	
Cinsiyet			NS
Kadın	23	11	
Erkek	17	4	
Yaş (medyan)	23(14-43)	29(17-44)	NS
Tanı			NS
AML	18	6	
ALL	10	3	
KML	7	6	
AA	5	-	
Hastalığın durumu*			NS
Erken	26	14	
İlerlemiş	9	1	
Tanıdan nakle geçen süre(ay)	11(1-28)	11(3-20)	NS
Kök hücre kaynağı			NS
Kİ	34	14	
ÇK	6	1	
Hazırlama rejimleri			NS
BU+CY	19	7	
TVI+CY	16	8	
ATG+CY	5	-	
Lökosit engraftmanı	22(12-32)	20(17-29)	NS
Trombosit engraftmanı	31(13->120)	25(16->120)	NS
Eritrosit transfüzyonu	6(2-19)	5(0-9)	0,011*
Trombosit transfüzyonu	10(2-27)	6(2-11)	0,018*
AGVHH			NS
Var	9	-	
Yok	31	15	
VOH			NS
Var	7	1	
Yok	33	14	
Büyüme faktörü kullanımı			NS
Var	19	2	
Yok	21	13	

*AA dışarıda bırakılarak değerlendirilmiştir.

Tablo 5: Ateş gelişimi ile bazı klinik ve demografik parametrelerin ilişkisi (Otolog nakil yapılan hastalarda)

	<u>Ateş (var)</u>	<u>Ateş (yok)</u>	<u>p</u>
Sayı	17	3	
Cinsiyet			NS
Kadın	2	1	
Erkek	15	2	
Yaş (medyan)	36(15-54)	19(16-38)	NS
Tanı			NS
NHL	10	-	
HH	5	2	
MM	2	-	
AML	-	1	
Hastalığın durumu*			NS
Erken	6	2	
İlerlemiş	9	1	
Tanıdan nakle geçen süre(ay)	16(8-101)	24(7-45)	NS
Kök hücre kaynağı			NS
Kİ	2	2	
ÇK	14	1	
Kİ+ÇK	1	-	
Hazırlama rejimleri			NS
CBV	15	2	
M	2	-	
BU-CY	-	1	
Lökosit engraftmanı	11(8-36)	11(10-20)	NS
Trombosit engraftmanı	13(11->60)	17(16-35)	NS
Eritrosit transfüzyonu	5(0-15)	2(2-4)	NS
Trombosit transfüzyonu	4(1-13)	4(2-5)	NS
VOH	-	1	NS
Büyüme faktörü kullanımı			NS
Var	15	2	
Yok	2	1	

*MM dışarıda bırakılarak değerlendirilmiştir.

Enfeksiyon Kategorilerinin Dağılımı

Hastalar ve yöntem bölümünde tanımlandığı şekilde, ateş ataklarının nakil tipine ve enfeksiyon kategorilerine göre dağılımı tablo 6'da verilmiştir. İki nakil grubu arasında enfeksiyon kategorilerinin oranları açısından farklılık bulunmamıştır. Enfeksiyon kategorilerinin dağılımının diğer parametrelerle ilişkisi geçerlilik ifade etmeyecek sayılara sahip küçük gruplar olduğu için ayrıca irdelenmemiştir.

Tablo 6: Enfeksiyon kategorilerinin nakil tipine göre dağılımı

	<u>Toplam</u>	<u>Allojeneik</u>	<u>Otolog</u>
Toplam Atak Sayısı	76	53	23
NBA	36(%47,4)	25(%47,2)	11(%47,8)
KDE	19(%25)	14(%26,4)	5(%21,7)
MDE	21(%27,6)	14(%26,4)	7(%30,5)

KDE ve MDE'lerin Özellikleri

Klinik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonların içinde ön sırayı pnömonilerin aldığı görülmüştür (Tablo 7). Genel toplam içinde 19 klinik olarak dökümante edilmiş atağın 15'inde (%78,9) pnömoni tespit edilmiştir. Allojeneik gruptaki üç hastada gelişen beş pnömoni atağında ve bir otolog nakil yapılan hastada klinik ve radyolojik bulgular fungal pnömoni düşündürmüştür (%40). Bir hastada yumuşak doku enfeksiyonu, bir hastada sepsis kliniği tespit edilmiştir. Aplastik anemili bir hastada da akut batın tablosu gelişmiş ve opere edilmiştir; ameliyat materyalinin patolojik değerlendirmesi apandisit ile uyumlu bulunmuştur. Bir hastada da nakil sonrası erken dönemde (3. gün) diyare gelişmiştir.

Mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş enfeksiyonlarda ilk sırayı bakteriyemiler ve fungemiler almaktadır. Toplam 21 atağın 13'ünde (%61,9) bakteriyemi saptanmıştır. Bunların 4'ü kateterle ilişkilidir. Otolog nakil grubundaki mikrobiyolojik olarak dökümante enfeksiyonların 6'sını bakteriyemi, 1'ini fungemi oluşturmaktadır. Allojeneik nakil grubunda 14 atağın 7'sinde bakteriyemi tespit edilmiş, kalan hastalarda fungemi (3), tünel enfeksiyonu (2), üriner enfeksiyon (1), pnömoni (1) ve abse (1) gelişmiştir.

Tablo 7: KDE ve MDE'lerin dağılımı

	<u>Toplam</u>	<u>Allojeneik</u>	<u>Otolog</u>
KDE	19	14	5
Pnömoni	15	11	4
Yumuşak doku inf.	1	1	-
Sepsis	1	-	1
Akut apandisit	1	1	-
Diare	1	1	-
MDE	21	14	7
Bakteriyemi	13	7	6
Kateterle ilgili	4	4	-
Kateterle ilgisiz	9	3	6
Fungemi	3	2	1
Tünel enfeksiyonu	2	2	-
Pnömoni	1	1	-
Abse	1	1	-
Üriner enfeksiyon	1	1	-

İzole Edilen Etkenler

Atakların 8'inde gram (+) etkenler, 7'sinde gram (-) etkenler, üç atakta funguslar elde edilmiştir, 3 atakta ise polimikrobiyal etkenler bulunmuştur. Mikrobiyolojik olarak dökümante edilen enfeksiyonlara en sık sebep olan etkenler *Staphylococcus cinsi*'dir (%38) (Tablo 8). İkinci sırayı da *Pseudomonas cinsi* bakterilerin (%19) aldığı görülmektedir. İki hastada *Stenotrophomonas maltophilia* kateterle ilişkili bakteriyemide etken olarak belirlenmiş, bu hastalar trombositopenileri nedeniyle kateterleri çekilmeksizin, uygun antibiyotik modifikasyonları yapılarak başarıyla tedavi edilmişlerdir.

Etkenler en sık olarak kan kültüründen (%76,1) elde edilmişlerdir. Etken üretilen diğer materyaller balgam, idrar ve pü olmuştur.

Tablo 8: Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyonlarda saptanan etkenler

	<u>Hasta sayısı</u>	<u>Üretilen bölgeler</u>
Pseudomonas aeruginosa	2	Kateter kültürü(2)
Pseudomonas sp	2	Balgam(1), hemokültür(1)
Metisiline dirençli S. aureus	1	Hemokültür(1)
Metisiline duyarlı S. aureus	1	Kateter giriş yeri(1)
Metisiline dirençli PK(-) S. aureus	5	Kateter kültürü(1), tünel enf(1), hemokültür(3)
Metisiline duyarlı PK(-) S. aureus	1	Hemokültür(1)
Stenotrophomonas maltophilia	2	Hemokültür(2)
Polimikrobial enfeksiyon	3	Kateter kültürü(1), hemokültür(1), Abse(1)
Candida sp	2	Hemokültür(2)
Fusarium sp	1	Hemokültür(1)
Enterobacter sp	1	İdrar(1)

Dönemlere Göre Dağılım

Zaman içinde febril atak ile MDE sayısı ve etken dağılımında değişiklik olup olmadığını belirlemek üzere çalışma dönemi iki parçaya ayrılarak incelenmiş, birbirine yakın sayıda hasta içeren bu iki dönemde febril atak ve MDE oranlarında farklılık gözlenmezken etkenler Gram (+) bakterilerin oranında hafif bir artış dikkati çekmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Dönemlere göre etkenlerin dağılımı

	<u>Aralık 1993-Haziran 1997</u>	<u>Temmuz 1997-Aralık 2000</u>
Hasta sayısı	39	36
Febril atak sayısı	38	38
MDE	11	10
Etken		
Gram negatif	5	3
Gram pozitif	2	5
Polimikrobial	2	1
Fungal	2	1

Mantar Enfeksiyonları

Ateşli hastaların 8'inde (%14) enfeksiyonların mantarla ilişkili olduğu (klinik-radyolojik /mikrobiyolojik) kabul edilmiştir. Bunların dağılımı tablo 10'da görülmektedir. AML'li bir hastada perianal kandidiyazis, oral kandidiyazis ve ciltte kandidiyazis şeklinde yaygın kandida kolonizasyonu tespit edilmiştir. Profilaktik olarak başlanan flukonazol 400 mg/gün ile tedavisine devamla kolonizasyon kaybolmuştur.

Tablo 10: Ateşli hastalarda mantar enfeksiyonlarının dağılımı

Radyolojik destekli fungal pnömoni	4 hasta
Sistemik kandidiyazis	2 hasta
Sistemik Fusarium sp. enfeksiyonu	1 hasta
Yaygın kandida kolonizasyonu	1 hasta

Pnömoni ve Bakteriyemi

Enfeksiyonların bütününde saptanmamış olabilecek ilişkiler açısından, en büyük enfeksiyon gruplarını oluşturan pnömoniler ve bakteriyemilerin, her iki nakil grubunda diğer parametrelerle ilişkisi ayrıca irdelenmek istenmiştir.

Allojeneik HKHN'de Pnömoni

Allojeneik HKHN grubunda, tanıdan nakile kadar geçen süre (p: 0,012) ve trombosit transfüzyon sayısı (p: 0,013) ile pnömoni gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 11). Her ne kadar aplastik anemi tanısı ve bu hastalıkta kullanılan hazırlama rejimi ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık var gibi saptanmış olsa da hasta sayısı az olduğundan geçerli kabul edilmemiştir.

Otolog HKHN'de Pnömoni

Otolog HKHN grubunda, demografik ve klinik parametreler ile pnömoni gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 12). Her ne kadar multipl myelom tanısı ve bu hastalıkta kullanılan hazırlama rejimi ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık var gibi saptanmış olsa da hasta sayısı az olduğundan geçerli kabul edilmemiştir.

Tablo 11: Allojeneik nakil yapılan hastalarda pnömoni

	<u>Pnömoni (var)</u>	<u>Pnömoni (yok)</u>	<u>p</u>
Hasta Sayısı	8	32	
Yaş	23,5(15-32)	23(14-43)	NS
Tanı			0,041
AML	2	16	
ALL	3	7	
KML	-	7	
AA	3	2	
Hastalığın durumu			NS
Erken	4	22	
İlerlemiş	1	8	
Tanıdan nakle geçen süre(ay)	7(1-12)	11(<1-28)	0,012
Hazırlama rejimleri			0,048
BU+CY	2	17	
TVI+CY	3	13	
ATG+CY	3	2	
Kök hücre kaynağı			NS
Kİ	8	26	
ÇK	0	6	
Lökosit engraftmanı	23(20-26)	20,5(12-32)	NS
Trombosit engraftmanı	35(24-45)	31(13->120)	NS
Eritrosit transfüzyonu	9,5(2-14)	6(2-19)	NS
Trombosit transfüzyonu	12(10-27)	7(2-22)	NS
AGVHH	2	7	NS

Tablo 12: Otolog nakil yapılan hastalarda pnömoni

	<u>Pnömoni (var)</u>	<u>Pnömoni (yok)</u>	<u>p</u>
Hasta Sayısı	4	13	
Yaş	44,5(24-47)	27(15-54)	NS
Tanı			0,017
NHL	2	8	
HH	-	5	
MM	2	-	
AML	-	-	
Hastalığın durumu			NS
Erken	2	4	
İlerlemiş	-	9	
Hazırlama rejimi			0,044
CBV	-	15	
M	2	-	
Tanıdan nakle geçen süre(ay)	20,5(12-35)	16(8-101)	NS
Lökosit engraftmanı	15,5(10-36)	11(8-18)	NS
Trombosit engraftmanı	14(13->60)	13(11-33)	NS
Eritrosit transfüzyonu	4(2-14)	5(0-15)	NS
Trombosit transfüzyonu	3,5(2-13)	4(1-13)	NS

Allojeneik HKHN'de Bakteriyemi

Allojeneik HKHN grubunda, demografik ve klinik parametrelerle bakteriyemi gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Allojeneik nakil yapılan hastalarda bakteriyemi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

	<u>Bakteriyemi (var)</u>	<u>Bakteriyemi (yok)</u>	<u>p</u>
Hasta Sayısı	7	33	
Tanı			NS
AML	5	13	
ALL	2	8	
KML	-	7	
AA	-	5	
Hastalığın durumu			NS
Erken	7	19	
İlerlemiş	-	9	
Tanıdan nakle geçen süre(ay)	10(7-17)	11(1-28)	NS
Hazırlama rejimleri			NS
BU+CY	2	17	
TVI+CY	5	11	
ATG+CY	-	5	
Kök hücre kaynağı			NS
Kİ	6	28	
ÇK	1	5	
Lökosit engraftmanı	22(16-26)	21(12-32)	NS
Trombosit engraftmanı	26(18-39)	31(13->120)	NS
Eritrosit transfüzyonu	6(2-11)	6(2-19)	NS
Trombosit transfüzyonu	11,5(5-16)	9(2-27)	NS
AGVVH	1	8	NS

Otolog HKHN'de Bakteriyemi

Otolog HKHN yapılan grupta, bakteriyemi gelişimi ile yalnızca tanıdan nakile kadar geçen süre (p: 0,009) arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Otokog nakil yapılan hastalarda bakteriyemi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Bakteriyemi (var)	Bakteriyemi (yok)	p
Hasta Sayısı	5	12	
Tanı			NS
NHL	4	6	
HH	1	4	
MM	-	2	
Hastalığın durumu*			NS
Erken	3	3	
İlerlemiş	2	7	
Tanıdan nakle geçen süre(ay)	10(8-15)	17(9-68)	0,009
Lökosit engraftmanı	11(9-36)	11(8-20)	NS
Trombosit engraftmanı	17(12->60)	13(11-25)	NS
Eritrosit transfüzyonu	8(4-14)	3(0-15)	NS
Trombosit transfüzyonu	5(2-13)	3(1-13)	NS

*MM'lu hastalar dışarıda bırakılarak değerlendirilmiştir.

Ateşle İlgili Diğer Özellikler

NBA ve dökümanente enfeksiyonlar arasında yapılan karşılaştırmada ateşli gün sayısı, lökosit engraftmanı, trombosit engraftmanı, eritrosit ve trombosit transfüzyonları açısından anlamlı bir fark belirlenememiştir (Tablo 15).

Antimikrobiyal Tedavi

Birinci dizi tedavi olarak 12 atakta monoterapi (seftriakson 3, imipenem 5 ve meropenem 4), 42 atakta amikasin ile kombinasyon (seftriakson 5, seftazidim 20, imipenem 6, meropenem 11) kullanılmış, diğer ataklarda ise glikopeptid ve/veya antifungal ajan bu tedavilere eklenerek kullanılmıştır. Toplam olarak elli beş atakta glikopeptid (%72,4), 22 atakta da amfoterisin B (%28,9) kullanılmış olup, antifungal olarak atakların tümünde amfoterisin B, glikopeptid olarak 49 atakta vankomisin, 6 atakta teikoplanin kullanılmıştır (Tablo 16).

Toplam 76 atağın 33'ünde birinci dizi tedavi ile (%43,5), 41 atakta modifikasyon sonucu (%53,9) iyileşme sağlanmış (toplam %97,4) ve allojeneik gruptaki iki hastada tedavi başarısız kalmıştır (%2,6).

Tablo 15: Ateş etiolojisinde dökümanente enfeksiyon (KDE/MDE) ve NBA saptanması açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	<u>NBA*</u>	<u>KDE/MDE*</u>	<u>p</u>
Toplam			
Ateşli gün sayısı	4,5(2-17)	5(2-16)	NS
Lökosit engraftmanı	17(8-32)	22(9-36)	NS
Trombosit engraftmanı	25(11-120)	31(12->83)	NS
Eritrosit transfüzyonu	6(0-19)	7(2-18)	NS
Trombosit transfüzyonu	6(1-22)	10(2-27)	NS
Allojeneik			
Ateşli gün sayısı	5(2-17)	5(2-14)	NS
Lökosit engraftmanı	21(12-32)	22(16-32)	NS
Trombosit engraftmanı	31(13->120)	31(18->83)	NS
Eritrosit transfüzyonu	6(2-19)	8(2-18)	NS
Trombosit transfüzyonu	7(2-22)	11,5(5-27)	NS
Otolog			
Ateşli gün sayısı	4(2-14)	7(2-16)	NS
Lökosit engraftmanı	10(8-15)	18(9-36)	NS
Trombosit engraftmanı	13(11-25)	17(12->60)	NS
Eritrosit transfüzyonu	5(0-15)	5(2-14)	NS
Trombosit transfüzyonu	4(1-13)	5(2-13)	NS

* Tüm değerler medyan ve parantez içinde de aralık olacak şekilde verilmiştir.

Diğer Enfeksiyonlar:

Aplastik anemi tanılı bir hastada nakil sonrası 2. günde, NHL tanılı bir hastada da 3. günde olmak üzere iki hastada erken dönemde herpes labialis gözlenmiştir. NHL'lı bir hastada transplantasyon sonrası birinci günde sağ-ön kostal bölgede Zona zoster enfeksiyonu gelişmiştir. Asiklovir profilaksisine devam edilerek, semptomatik tedavi desteği yapılmıştır.

Engraftmana kadar olan izlem süreleri içinde üç hastada parazitoz saptanmıştır. ALL'li bir hastanın dışkısında Hymenolepis nana yumurtaları görülmüştür. AML'li bir hasta "şerit" düşürdüğünü ifade etmiş, ancak parazit bizzat görülememiştir (Tenia?). KML'li bir hastada da Enterobius vermicularis saptanmıştır.

Tablo 16: Ateş ataklarında tedavi sonuçları

	Sayı	Modifikasyonsuz	Modifikasyonlu	Başarısız	Glikopeptid	Amfo B
		İyileşme	İyileşme		Kullanımı*	Kullanımı*
Toplam						
NBA	36	19	15	2	23(7+16)	6(3+3)
KDE	19	6	13	-	13(4+9)	10(3+7)
MDE	21	8	13	-	19(8+11)	6(1+5)
Allojeneik						
NBA	25	12	11	2	17(4+13)	5(3+2)
KDE	14	5	9	-	8(3+5)	8(3+5)
MDE	14	5	9	-	13(4+9)	3(0+3)
Otolog						
NBA	11	7	4	-	6(3+3)	1(0+1)
KDE	5	1	4	-	5(1+4)	2(0+2)
MDE	7	3	4	-	6(4+2)	3(1+2)

*Parantez içinde yazılan ilk rakamlar başlangıç tedavisi olarak glikopeptid/amfoterisin kullanımını, ikinci rakamlar ise modifikasyon olarak kullanımı göstermektedir.

Enfeksiyonla İlişkili Ölüm

Çalışmadaki 75 hastanın engraftman öncesi dönemde üçü ölmüştür (%4). Bu üç ölümün ikisi ateş-enfeksiyon saptanan grupta gerçekleşmiş ve toplam mortalitenin %66,6'sı enfeksiyonla ilişkili olmuştur. Allojeneik nakil grubunda biri primer engraftman yetmezliği+AGVHH+VOH, diğeri de primer engraftman yetmezliği+VOH tablolarında olmak üzere iki hasta kaybedilmiştir (%3,6); otolog HKHN grubunda erken dönemde enfeksiyonla ilişkili olarak kaybedilen hasta olmamıştır.

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Kemik iliği nakil ünitesine ateşli olarak giren 11 hasta aktif antimikrobiyal tedavi altında olmaları nedeniyle profilaksi için yapılan değerlendirmenin dışında bırakılmıştır. Antimikrobiyal profilaksi uygulanan 56 hastanın çoğunda seftriakson (%81,8) kullanılmıştır. Diğer ilaçlar imipenem, seftazidim ve meropenemdir. Profilaksi verilen grupta 38 hastada (%67,8) ateş gözlenirken, profilaksi almayan gruptaki hastaların tümünde ateş gelişmiştir (Tablo 17). Profilaksi alan ve almayan gruplar arasında ateş gelişimi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 17: Profilaktik antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi

	Profilaksi (+)	Profilaksi (-)
Toplam	56 (%74,6)	8
Ateş (+)	38 (%67,8)	8
Ateş (-)	18 (%32,2)	-
Allojeneik	44 (%80)	6
Ateş (+)	29 (%65,9)	6
Ateş (-)	15 (%34,1)	-
Otolog	12 (%60)	2
Ateş (+)	9 (%75)	2
Ateş (-)	3 (%25)	-

Sürveyans Kültürleri

Sürveyans amacıyla 75 hastaya ait toplam 186 idrar, 75 dışkı, 178 boğaz sürüntüsü, 96 kateter giriş yeri örneği, 105 burun sürüntüsü kültürü çalışılmıştır. İdrarlardan 13'ünde (%6,9), boğaz sürüntülerinin 7'sinde (%3,9), kateter giriş yeri sürüntülerinin 6'sında (%6,2), burun sürüntüsü kültürlerinin 1'inde (%0,9) anlamlı üreme saptanmış, hiç bir dışkı kültüründe anlamlı üreme saptanmamıştır. Kolonize olan etkenler olarak en çok enterik Gram negatif çomaklar (9) (E. coli, Klebsiella, Enterobacter vd.), Candida cinsi mayalar (6), Pseudomonas cinsi bakteriler (5) belirlenmiş, 2 MRSA kolonizasyonu saptanmıştır. Kolonizasyon yapan etkenlerle, gelişen enfeksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki belirlenememiştir.

Büyüme Faktörü Kullanımı

Bu hasta grubunda, GM-CSF kullanılan bir hasta dışında, büyüme faktörü olarak G-CSF kullanılmıştır. Büyüme faktörü kullanımı ile ateş gelişimi arasında bir ilişki gerek allojeneik, gerekse otolog HKHN grubunda saptanmamıştır. Ancak, büyüme faktörü kullanım endikasyonu, zamanı ve dozu hastaların özelliklerine göre belirlenmiş olup büyüme faktörü otolog nakil yapılan grupta allojeneik gruba göre hem daha çok kullanılmış, hem de daha erken başlanmıştır (Tablo 18). Aradaki fark büyüme faktörünün allojeneik nakil yapılan hastalarda çoğunlukla ateş geliştiğinde enfeksiyonun kontrolünü sağlamak, otolog nakil yapılanlarda da rekonstitüsü hızlandırmak amacıyla kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklardan dolayı istatistiki sonucun ihtiyatla değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Tablo 18: Kök hücre nakli alıcılarında büyüme faktörü kullanımının değerlendirilmesi

	<u>Toplam</u>	<u>Allojeneik*</u>	<u>Otolog</u>
Kullanım			
Var	38(%50,6)	21(%38,2)	17(%85)
Yok	37(%49,4)	34(%61,8)	3(%15)
Başlangıç günü	10(0-28)	17(1-28)	4(1-16)

* Bir hastada GM-CSF kullanılmıştır.

Nakil Öncesinde Enfeksiyon Gelişenlerin Gözden Geçirilmesi

Nakil öncesinde mevcut riskleri belirlemek üzere, tüm hastaların CMV, HSV, HBV ve HCV ile ilişkili serolojik profilleri ile tedavileri sonlanmış olsa bile daha önce geçirilen anlamlı enfeksiyonu bulunan, üniteye alındığında antimikrobiyal tedavi gören hastaların çalışma dönemindeki gidişleri gözden geçirilmiştir.

Nakil Öncesinde Anlamlı Enfeksiyon Geçirmiş Olanlar

Nakil öncesi fungal enfeksiyon ve/veya pnömoni hikayesi olan hastaların bir kısmında nakil sonrası dönemde benzer odaklarda enfeksiyonların gözlenmiş olması dikkat çekmiştir (Tablo 19).

Tablo 19: Nakil öncesindeki enfeksiyon komplikasyonlarının gözden geçirilmesi

Hasta Tanı	Nakil Öncesi Komplikasyon	Nakil Sonrası Gidiş
(1) AML	Sinüzit + submandibuler lenfadenit	(-)
(19) AML	Fungal pnömoni (Aspergillus sp)	2 febril atak, fungal pnömoni
(38) MM	Pnömoni	1 febril atak, fungal pnömoni
(39) ALL	Sağ gluteal abse	(-)
(44) AA	Pnömoni	1 febril atak,NBA, exitus
(55) AML	Enfekte anal fissür + Hipogamaglobulinemi	1 febril atak, NBA
(64) AML	Fungal pnömoni	1 febril atak,sistemik kandidiyazis
(69) HH	Hipogamaglobulinemi	1 febril atak, NBA

Nakil Ünitesine Ateşli Giren Hastalar

Kemik iliği nakil ünitesine hastalar genellikle elektif şartlarda alınmışlardır. Fakat ateşlerin etyolojisinde enfeksiyon olan ya da dışlanamayan 11 hasta aktif antimikrobiyal tedavi altında, ama ateşsizlik sağlanamamışken üniteye alınmıştır. Bu hastalara ait klinik özellikler tablo 20’de özetlenmiştir.

Tablo 20: Nakil ünitesine ateşli giren hastaların özellikleri*

Hasta	Tam	Nakil tipi	Kullanılan antibiyotik	Enfeksiyon odağı	İzlem	
					Atak sayısı	Enfeksiyon
17	AA	Allo	İ+V	NBA	1	Fungal pnömoni
25	KML	Allo	S	Kateter giriş yeri	1	NBA
26	HH	Oto	S	NBA	1	Pseudomonas sepsisi
34	AA	Allo	S+A	Yüzeysel tromboflebit	2	Diare, pnömoni
35	NHL	Oto	S+A+V	NBA	1	NBA
37	AA	Allo	S	Pnömoni (?)	2	Pnömoni, pnömoni
44	AA	Allo	S	Pnömoni	1	NBA, (VOD+MOF=ex)
66	NHL	Oto	M+T	NBA	3	Bakteriyemi, bakteriyemi Kandidemi
71	HH	Oto	M+A	NBA	2	NBA, Bakteriyemi
72	NHL	Oto	Seft+A	Pseudo. Bakteriyemisi	2	Bakteriyemi, NBA
75	HH	Oto	V	Kateter enfeksiyonu	1	NBA

*Kısaltmalar: Allo: Allojeneik, Oto: Otolog, İ: İmipenem, V: Vankomisin, S: Seftriakson, A: Amikasin, M:Meropenem, T: Teikoplanin, Seft: Seftazidim

Nakil Öncesi Viral Serolojiler ve Nakil Sonrası İzlemleri

Hastaların nakil öncesi dönemde yapılan HSV ve CMV’a ait viral serolojileri ve takipleri tablo 21’de belirtilmiştir. Nakil öncesinde otolog (hastanın) ve allojeneik HKHN grubunda (alıcı ve vericinin) yer alan ve CMV IgG’sinin pozitif olduğu bilinen 66 hastada engraftmana kadar olan dönemde reaktivasyon gözlenmemiştir. CMV IgG’si negatif olan otolog HKHN grubundaki 2 hastada serokonversiyon gözlenmemiştir. Allojeneik HKHN yapılan, alıcının negatif vericinin pozitif olduğu 4 hastada CMV serokonversiyonu olmuş, bir hasta ise takip dışı kalmıştır. Kendisi CMV IgG negatif olmasına karşılık, vericisinin CMV durumu bilinmeyen bir hastada da engraftman sonrası serokonversiyon gelişmiştir.

Alıcı ve vericinin HSV I/II IgG pozitif olduğu 53 hastanın 1'inde herpes labialis reaktivasyonu olmuştur. Alıcının negatif vericinin pozitif olduğu bir hastada da serokonversiyon gözlenmiştir. Otolog HKHN yapılan ve başlangıçta Herpes serolojisi pozitif olan 19 hastadan sadece birinde herpes labialis reaktivasyonu olmuştur.

Bir hastanın CMV ve 2 hastanın HSV'una ait verileri bulunamamıştır.

Nakil öncesi dönemde 2 hastada HBs Ag pozitifliği, 1 hastada anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Engraftmana kadar olan dönemde bu hastalarda hepatit reaktivasyonu gözlenmemiştir.

Tablo 21: Nakil öncesi CMV ve HSV serolojileri ve nakil sonrası izlemleri

CMV IgG

Allojeneik

<u>Başlangıç</u>		<u>Sayı</u>	<u>İzlem</u>
<u>Alıcı</u>	<u>Verici</u>		
Pozitif	Pozitif	49	Sorunsuz
Negatif	Pozitif	5	Serokonversiyon(4), takipsiz(1)
Negatif?		1	Serokonversiyon(1)

Otolog

<u>Başlangıç</u>	<u>Sayı</u>	<u>İzlem</u>
Pozitif	17	Sorunsuz
Negatif	2	Negatif
Bilinmeyen	1	?

HSV I/II IgG

Allojeneik

<u>Başlangıç</u>		<u>Sayı</u>	<u>İzlem</u>
<u>Alıcı</u>	<u>Verici</u>		
Pozitif	Pozitif	53	Herpes labialis(1)
Negatif	Pozitif	1	Serokonversiyon(1)
?	?	1	Sorunsuz

Otolog

<u>Başlangıç</u>	<u>Sayı</u>	<u>İzlem</u>
Pozitif	19	Herpes labialis(1)
Bilinmeyen	1	Sorunsuz

TARTIŞMA

Bu çalışmada Aralık 1993 – Kasım 2000 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli yapılmış olan ardışık 75 hastada (55 allojeneik ve 20 otolog HKHN) engraftman sonrası erken dönemde meydana gelen enfeksiyonlar retrospektif olarak irdelenmiştir.

Literatüre bakıldığında, HKHN'nden sonra gelişen enfeksiyonların bildirildiği az sayıda çalışmanın olduğu dikkati çekmektedir, sadece birkaç çalışmada hasta sayısı 200'ün üzerindedir (7, 8, 38, 39). Aynı şekilde, CMV, Varicella Zoster Virus, Herpes Simplex Virus, fungal enfeksiyonlara ait spesifik insidans bildiren çok sayıda çalışmaya karşılık allojeneik ve otolog HKHN'ni takiben gelişen enfeksiyonların topluca bildirildiği sadece birkaç çalışma vardır (5, 6, 8).

Bizim çalışma grubumuzda enfeksiyon %78,6 oranında gözlenmiştir. İki hastada (%2,6) ateş gözlenmemesine karşılık lokalize enfeksiyon tablosu saptanmış ve 57 hastada (%76) nötropenik zeminde ateş gelişmiştir. Literatür verilerinde HKHN grubunda gözlenen ateş ataklarının sıklığı %34,7-100 arasında değişen oranlarda belirlenmiş olup bizim çalışmamızda gözlenen ateş oranı bu değerlerle uyumlu bulunmuştur. (2-3, 5-10). Çalışmalar arasındaki farklı değerleri açıklamak için hasta seçim kriterleri, hazırlama rejimleri, kullanılan kök hücre kaynağı, profilakside kullanılan ilaçlar ve antimikrobiyal tedaviye başlama endikasyonlarının farklılığı gibi pek çok neden ileri sürülebilir. Bütün bunlar çalışmaların karşılaştırılabilirliğini de önemli ölçüde güçleştirmektedir.

Çalışmamızda allojeneik HKHN grubunda ateş görülme sıklığı %72,8, otolog HKHN grubunda %85 olarak bulunmuştur. İki nakil grubu arasında ateş sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Klasik bilgi otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda aplazik dönemin daha kısa sürmesi, GVHH riskinin olmaması, uzun süreli immünsüpresif ilaç kullanma gereksinimi bulunmaması nedeniyle enfeksiyon riskinin allojeneik nakillere göre daha az oranlarda görüldüğü şeklindedir. Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda elde edilen sonuçlar ise değişkenlik göstermektedir. Akan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada allojeneik HKHN grubunda ateş görülme sıklığı %82, otolog HKHN grubunda %57,7 bulunmuştur (40). Krüger ve ark.'nın çalışmasında allojeneik HKHN grubunda ateş görülme sıklığı %87,8, otolog HKHN grubunda %76,8 bildirilmiştir (8). Buna karşılık Çelebi ve ark.'nın çalışmasında allojeneik HKHN grubunda ateş görülme sıklığı %86, otolog HKHN grubunda

%93 saptanmıştır (5). Çalışmamızda otolog nakil grubunda daha fazla ateş görülmesi bu gruptaki hastaların çoğunun ileri evrede olmasından kaynaklanabilir. Nitekim allojeneik nakil olanların çoğunluğu erken evredeyken (%80), otolog grubun %55,5'i ileri evredeydi. Çalışma grubumuzdaki hastalardan hastalık evresinin ateş gelişimi açısından risk faktörü oluşturması nakil öncesi daha yoğun kemo/radyoterapi yapılmış olması ile açıklanabilir. İleri evre hastalığı olan hastaların submukozal dokusunda, karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliğinde fagosit rezervinin erken evre hastalığı olanlardan daha fazla azalmış olması buna katkıda bulunmuş olabilir.

Allojeneik kök hücre nakil grubumuzda, ateş gelişimi üzerine etkili olabilecek parametreler değerlendirildiğinde aplastik anemi tanılı, ATG+CY hazırlama rejimi kullanılan, AGVHH gelişen, trombosit engraftmanı uzayan, ilerlemiş hastalığı olan, daha fazla sayıda eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapılanlarda ateş atağı geliştiği izlenimi edinilmekle birlikte, ateş gelişimi ile etkisi araştırılan demografik ve klinik faktörlerden yaş, cinsiyet, hastalık tanısı, nakilde hastalığın durumu, kök hücre kaynağı, hazırlama rejimi, AGVHH, VOH, lökosit ve trombosit engraftman süreleri, büyüme faktörü kullanımı ile tanıdan nakile kadar geçen süre arasında ilişki saptanmamış, yalnızca eritrosit transfüzyonu sayısı (p: 0,011) ve trombosit transfüzyonu sayısı (p: 0,018) anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Konvansiyonel yaş sınırları geçerli olmakla birlikte her iki nakil grubunda çoğunluk daha genç yaş grubundaki hastalardan oluşmaktaydı. Grupların kompozisyonunun bu şekilde olması enfeksiyon gelişimi ile yaş arasında bir ilişki saptanmamış olmasına neden olabilir.

Her iki nakil grubunun cinsiyete göre dağılımında farklılık olmakla birlikte enfeksiyon gelişimi açısından cinsiyetin anlamlı bir faktör olarak saptanmamasında otolog nakil grubunda kadın hasta sayısının çok az olması ve diğer faktörlerin ters yöndeki etkileri etken olabilir.

Hastalık tanısı ile enfeksiyon gelişimi ilişkisi değerlendirildiğinde istatistik anlamlılık belirlenmiş olmasa da aplastik anemi tanılı olanlarda daha çok (%100), KML tanılı olanlarda daha az (%53,8) ateş saptanmıştır. KML'li hastalar nakil yapıldığı sırada birinci kronik fazda idiler ve daha önce hastaneye yatırımları gerekmemiş idi. Aplastik anemi tanılı 5 hastanın 4'ünün nakil ünitesine alındığında ateşleri vardı. Ağır aplastik anemi kriterlerini taşımaları ve enfeksiyonlarını kontrol altına almaktaki güçlük nedeniyle, bu hastalar elektif şartların gerçekleşmesi beklenmeden acil olarak nakil ünitesine alınmışlardı. Diğer bir hastada nakil öncesi dönemde geçirilmiş pnömoni hikayesi vardı ve bu hastada da çalışmaya konu olan dönemde yeni bir pnömoni atağı gelişmişti.

Engraftman öncesi dönemin süresi HKHN'nin tipine ve kullanılan kök hücre kaynaklarına bağlı olarak değişebilmektedir. Çalışmamızda, beklendiği gibi, allojeneik nakil grubunda lökosit engraftman süresinin otolog nakil grubuna göre yaklaşık 10 gün kadar geç gerçekleştiği görülmüştür. Bununla birlikte toplu değerlendirmede iki nakil grubu arasında enfeksiyon sıklığı anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu çalışmada kök hücre kaynağı olarak allojeneik HKHN yapılan hastalarda çoğunlukla kemik iliği (%87,2), otolog HKHN yapılan hastalarda ise çevresel kan (%75) kullanılmıştır. Her iki nakil grubunda da alt grupların bazılarının az sayıda hasta içermesi bu farksızlığa neden olmuş olabilir.

Hazırlama rejimlerinden kaynaklanan toksisitelerin değerlendirilmesi çok güçtür. Merkezler arasında rejim uygulama-doz farklılıkları olması sonuçların birbiriyle karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Bir merkezin sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, BU+CY alan hastaların daha çok amfoterisin B ve daha uzun süre antibiyotik kullanmak zorunda kaldıkları gözlemlendiği bildirilmişse de aynı merkezin TVI içeren hazırlık rejimi uygulanan hastalarını içeren çalışmasında enfeksiyonların benzer oranlarda olduğu görülmüştür (41, 42). Bizim çalışmamızda ise, kullanılan hazırlama rejimleri ile ateş arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. AA'li hastalarda hazırlama rejimi olarak kullanılan ATG+CY ile enfeksiyon gelişimi arasında kimi zaman anlamlılık kazanan bir ilişki gözlenmesine rağmen hasta sayısının azlığı ve AA'li hastaların daha önce belirtilen özellikleri nedeniyle bu sonuca şüpheyle bakmak uygun olacaktır.

GVHH'nın kendisi ve onun profilaksi ve/veya tedavisinde kullanılan ilaçların immünesupresif etkileri dolayısıyla enfeksiyon riskinin artabildiği kabul edilmektedir. Diğer taraftan enfeksiyonların da akut GVHH oluşma olasılığını arttırdığına ait çeşitli gözlemler vardır (43-46). Akut GVHH tanısı alan 9 hastamızın tümünde ateşli atak (6 hastada bir atak, 3 hastada 2 atak) gözlenmiştir. GVHH olmayan 46 hastanın ise 31'inde (%67,4) toplam 41 atak gelişmiştir. Sayısal olarak anlamlı görülmekle beraber, AGVHH ile ateş gelişimi arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bunda AGVHH gelişen hasta sayısının azlığı rol oynuyor olabilir.

Her ne kadar VOH ile enfeksiyon gelişimi ilişkisi araştırılmış ve anlamlı bulunmamış ise de VOH hasta sayısının az olması sonucu etkilemiş olabilir.

Allojeneik nakil grubumuzda lökosit ve trombosit engraftmanı için gereken süreler ateşi olan ve olmayan hastalarda birbirine yakındır ve arada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ateşi olan grupta daha fazla eritrosit süspansiyonu (p: 0,011) ve trombosit süspansiyonu (p: 0,018) desteği gerekmiştir. Enfeksiyonlar lökosit ve trombosit engraftmanını geciktirebilir, bunun doğal sonucu olarak da daha fazla sayıda eritrosit ve

trombosit transfüzyonu gerekebilir. Bizim bulgumuzla uyumlu olarak, Salazar ve ark.'larının çalışmasında dökümanite (KDE+MDE) enfeksiyonlu hastaların daha fazla antibiyotik ve kan ürünü ile desteklenmeleri gerektiği, trombosit engraftmanının muhtemelen sepsis ve antimikrobiyal tedaviye bağlı olarak trombosit yıkımındaki artış nedeniyle daha geç gerçekleştiği bildirilmektedir (9).

Otolog kök hücre nakli grubunda, ateş gelişimi üzerine etkili olabilecek parametreler değerlendirildiğinde daha yaşlı olanlar, multipl myelom ve NHL tanısı olanlar, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılanlar, hazırlama rejimi olarak melfalan kullanılanlar, ilerlemiş hastalığı olanlar, tanıdan nakile geçen süresi kısa olanlar ve daha çok eritrosit transfüzyonu yapılanlarda daha sık, trombosit engraftmanı gecikenlerde daha az ateş geliştiği izlenimi edinilmekle birlikte, ateş gelişimi ile etkisi araştırılan demografik ve klinik faktörler arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Ateş ataklarının enfeksiyon kategorilerine göre dağılımına bakıldığında %47,4 NBA, %25 KDE ve %27,6 MDE saptanmış ve iki nakil grubu arasında enfeksiyon kategorilerinin dağılımı açısından farklılık gözlenmemiştir. NBA oranı literatürde bildirilen oranlara (%50,6-56,3) yakındır (5, 6, 8-10). Krüger ve ark.'larının yaptığı çalışma, hastalar ve yöntem olarak bizimkine en yakın çalışmadır. Tek merkezde, kemik iliği ve çevresel kan kullanılarak otolog ve allojeneik HKHN yapılan 409 hastanın ateş ataklarının değerlendirilmesinde NBA %60,7, KDE %24,6 ve MDE da %14,7 oranında saptanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda saptandığı ve bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi enfeksiyon kategorilerinin dağılımında NBA yaklaşık %50 oranında yer almakta, kalan yarısı da merkezlerin tanısız olanakları ve hastaların özelliklerine göre KDE ve MDE arasında paylaşılmaktadır.

NBA ve dökümanite enfeksiyonlar arasında yapılan karşılaştırmada ateşli gün sayısı, lökosit engraftmanı, trombosit engraftmanı, eritrosit ve trombosit transfüzyonları açısından anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Bu sonuç NBA grubundaki hastaların ateşlerinin büyük olasılıkla enfeksiyon dışı nedenlerle ilişkili olmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda KDE'lar içinde en sık belirlenen enfeksiyon türü pnömonidir (%78,9). Hastaların tümünün nötropenik olduğu ya da mukozitlerinin olduğu erken dönemde, hem allojeneik hem de otolog kök hücre nakli sonrasında bakteriyel pnömoniler oluşabilir. Krüger ve arkadaşları çalışmalarında %11 oranında pnömoni, %12,5 oranında septisemi belirlemişlerdir (8). Çelebi ve ark.ları ise allojeneik HKHN grubunda %36 NBA, %50 bakteriyemi saptamış, fakat hiç pnömoni bildirmemişlerdir; otolog HKHN grubunda ise bakteriyemi %31, pnömoni %4 oranında bulunmuştur (5). Pnömoni oranlarındaki bu belirgin farklılıkta tanısız yaklaşımdaki güçlükler, klinik tablonun kategorik isimlendirilmesi ile

kullanılan tanı yöntemleri ve bu yöntemlerin zamanlamasının değişkenliği yanında merkezlerin fiziki çevre farklılıkları da rol oynamış olabilir. Allojeneik HKHN grubumuzdaki 40 ateşli hastanın 8'inde (%20); otolog HKHN grubumuzdaki 17 ateşli hastanın ise 4'ünde (%23,5) pnömoni görülmüştür. İki grup arasında pnömoni görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (47, 48). Pnömoni oranı otolog nakil grubunda literatürde bildirilenlere göre daha yüksek bulunmuşsa da gerek allojeneik nakil grubundaki engraftman gerekse otolog nakil grubundaki rekonstitüsyon kinetiği klasik bilgilerle uyumlu geliştiği için bu farklılığın yukarıda sayılan nedenlerle açıklanması sözkonusu olmalıdır.

Allojeneik HKHN grubunda, tanıdan nakile kadar geçen süre (p: 0,012) ve trombosit transfüzyon sayısı (p: 0,013) ile pnömoni gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Otolog HKHN grubunda ise demografik ve klinik parametrelerle pnömoni gelişimi arasında ilişki kurulamamıştır. Multipl myelom tanısı ve bu hastalıkta kullanılan hazırlama rejimi ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık var gibi saptanmış olmakla beraber hasta sayısı az olduğundan (2 hasta) geçerli kabul edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda MDE'lar içinde en sık rastlanan enfeksiyon türü bakteriyemi/sepsis olup (%61,9) allojeneik nakil grubunda 4'ü kateterle ilgili 7 atakta (%50) ve otolog nakil grubunda 6 atakta (%85,7) kandan etken mikroorganizma üretilmiştir.

Kemik iliği nakli yapılan hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar ve bunların sağaltımında kullanılan antibiyotiklerle ilgili literatürde çok sayıda çalışma olmasına karşılık, bu hastalarda bakteriyemiye predispozisyon yaratan risk faktörlerini tanımlayan çalışmalar az sayıdadır. Yuen ve ark.'larının yaptığı çalışmada bakteriyemi gelişimi için tek anlamlı risk faktörü olarak primer hastalığın ileri evre olması belirlenmiştir (49). Bizim çalışmamızda ise, her iki nakil grubunda demografik ve klinik parametrelerle bakteriyemi gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında, sadece otolog HKHN yapılan grupta bakteriyemi gelişmesi ile tanıdan nakile kadar geçen süre arasında (p: 0,009) anlamlı ilişki saptanmıştır. Bakteriyemi saptanan alt grupta nakile kadar geçen sürenin kısa olması şeklindeki ilişkide hastaların almış oldukları kemo/radyoterapinin toksik etkilerinden kurtulamamış olmaları pay sahibi olabilirse de alt gruplardaki sayıların azlığı daha gerçekçi bir açıklama olabilir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kateter varlığı bakteriyemi gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri olmakla birlikte, sindirim sistemi, solunum sistemi ve ürogenital sistemden de ekzojen ya da endojen giriş olabilmektedir. Çalışmamızda, 12 hastada saptanan 13 bakteriyemi atağı değerlendirildiğinde bunların çoğunun (%69,2) kateter ile ilişkisiz olduğu belirlenmiştir. Kateterle ilişkili enfeksiyon sıklığı çalışmamızda allojeneik HKHN grubunda %7,2 bulunmuştur, buna karşılık

otolog HKHN grubunda ise kateterle ilişkili enfeksiyon saptanmamıştır. Krüger ve ark otolog HKHN'nde kateterle ilişkili enfeksiyon sıklığını %8,5, allojeneik grupta ise %4,5 bulmuşlardır (8). Çelebi ve ark allojeneik HKHN grubunda %12, otolog HKHN grubunda %6,7 kateterle ilişkili enfeksiyon saptamışlardır (5). Ünitimizde kateterle ilişkili enfeksiyon tanısı aynı etkenin hem kateterden hem de çevresel kandan alınan kültürlerde üremesi ile konmuş olup, söz konusu hastaların hiç birinde kateter çekilmesine gerek kalmadan etkenler antibakteriyel tedavi ile eradike edilmiştir.

Etkenler en sık olarak kan kültüründen (%76,1) elde edilmişlerdir. Atakların 8'inde gram (+) ve 7'sinde gram (-) bakteriler, üç atakta funguslar elde edilmiştir, 3 atakta ise polimikrobiyal etkenler bulunmuştur. Oranlar göz önüne alındığında sayılar her ne kadar az olsa da, bizim merkezimizde çalışma periyodu süresinde Gram (+) ve (-) enfeksiyonlar birbirine yakın bulunmuştur. Bunun bir nedeni profilaksi uygulamalarında oral-topikal dekontaminasyon amaçlı vankomisin kullanılması olabilir.

Bakteriyemi olgularında en sık stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar, E. coli, Klebsiella sp., P. aeruginosa saptanmaktadır (36). Bizim çalışmamızda MDE ataklarının bakteriyel etkenleri stafilokoklar (%38), Pseudomonaslar (%19), Stenotrophomonas maltophilia (%9,5), Enterobacter sp. olarak belirlenmiş ve ayrıca 3 polimikrobiyal etkenli enfeksiyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 2 atakta Stenotrophomonas saptanmış olması atakların tedavisinde karbapenemlerin tercih edilmesinden ve Stenotrophomonasların doğal olarak karbapenemlere dirençli olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda anaerop etken izole edilmemiştir.

Kruger ve ark çalışmalarında 341 atakta toplam 84 etken tanımlamışlardır (8). Bu etkenler arasında en sık Gram (+) koklar (stafilokoklar % 45,2, streptokoklar %15,5, enterokok % 9,5) belirlenmiştir. Gram (-) çomaklar ise ancak tüm etkenler arasında % 20 civarında saptanmıştır (Pseudomonas sp % 11,9, Enterobacteriaceae %7,1). Çelebi ve ark ataklarda etken olarak en sık Gram (+) kokları (%40) (çoğu plazma koagülaz (-) stafilokok) saptamışlar; Gram (-) çomaklar ise atakların ancak %10'unda belirlenebilmiştir (5).

Çalışmamızda bakteriyemi ve fungemi saptanan 16 hastanın 4'ünde (%25) odak olarak kateterle ilişkili enfeksiyon tespit edilmiştir. Ayrıca 2 hastada tünel enfeksiyonu, 1 hastada pnömoni, 1 hastada abse ve 1 hastada üriner enfeksiyon olmak üzere toplam 5 hastada daha klinik odakla ilişkili örnekte etken izole edilmiştir (%23,8). Yuen ve ark.larının allojeneik nakil yapılan hastaları değerlendiren çalışmasında da MDE'lar içinde bakteriyemilerle ilgili odak saptananlar %10 oranında bulunmuştur (49). Bizim pnömonili olgularımızın çoğu KDE şeklinde olup mantar pnömonisi olarak değerlendirilmiştir; sadece bir hastanın balgam kültüründe Pseudomonas sp üretilmiştir.

Son yıllarda ateş ataklarında belirlenen etkenlerde bazı değişiklikler olmuştur. Gram (+) kok enfeksiyonları ve dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda artış saptanmıştır. Kateter kullanımı, kinolon profilaksisi ve daha agresif kemoterapilerin kullanılmasına bağlı olarak özellikle viridans grubu streptokoklarda artış saptanmıştır. Çalışmaya konu olan süre iki döneme ayrılıp (Aralık 1993-Haziran 1997; Temmuz 1997-Aralık 2000) izole edilen etkenler karşılaştırıldığında ise, sayılar istatistiksel anlamlılık için yeterli olmasa da Gram (+) koklarda hafif bir artış göze çarpmaktadır.

HKHN'de invazif fungal enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli etkenler olmaya devam etmektedir. Sıklıkla Candida ve Aspergillus türleriyle gelişen enfeksiyonlara rastlanmakla birlikte, bu hasta grubunda diğer nadir küflerin de görülebileceği ve etken olarak giderek arttığı bilinmektedir. Bunların en önemlilerinden biri Fusarium cinsi küflerdir (50). Bizim çalışmamızda üç ateş atağında (2 hastada Candida, bir hastada Fusarium sp) etken olarak mantarlar belirlenmiştir (%3,9). Literatüre bakıldığında, Aksu ve ark. 74 hastada %2,9; Reich ve ark. 117 hastada %2,6 oranında invazif fungal enfeksiyon saptamışlar, buna karşılık Kruger ve ark. %20'yi bulan daha yüksek oranlar bildirmişlerdir (6, 8, 10).

Erken tanı, başarılı tedavinin temel belirleyicilerinden biridir, ancak bu çoğunlukla mümkün olamamaktadır. Klinik olarak pnömoni tespit edilen ama etkenin saptanamadığı, özellikle ateşli gün sayısı uzamış ve uygulanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt alınamamışsa mantar enfeksiyonlarının olma ihtimali düşünülmelidir. Retrospektif çalışmalarda daha önceden Aspergillus enfeksiyonu geçiren hastalarda nakil sonrasında %15-33 oranında relaps riskinin olabileceği gösterilmiştir (51, 52). Bu hastalarda rekürrens engraftman öncesi erken dönemde de gelişebilir. Bizim pnömonili hastalarımızın dördünde de klinik olarak mantar pnömonisi ve etken olarak Aspergillus düşünülmüş ve antifungal tedavi (amfoterisin B) ile başarı sağlanmıştır.

Çalışmamızda otolog ve allojeneik HKHN gruplarından birer hastada herpes labialis gelişmiştir (%2,6); bir hastada da zona zoster gözlenmiştir. Epstein ve ark.'larının çalışmasında herpetik lezyon %1,2 oranında bildirilmiştir (53).

Çalışma grubumuzda CMV açısından seropozitif olan hastaların hiçbirinde engraftman öncesi dönemde reaktivasyon saptanmamış, seronegatif olan 7 hastadan allojeneik grupta yer alan 5 hastanın tümünde ise serokonversiyon gelişmiştir.

HBsAg pozitif iki hasta ile anti-HCV pozitif bir hastada çalışmaya konu olan değerlendirme süresince bir problemle karşılaşılmamıştır.

Çalışma grubumuzda 3 hastada (1 H. nana, 1 Enterobius vermicularis, 1 tenya?) intestinal parazitler saptanmıştır. Bu sonuçlar ülkemiz sanitasyon/hijyen koşulları göz önüne

alındığında nakil öncesinde KİT hastalarında rutin parazit tetkikinin faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışma grubumuzda 76 atağın %97,4'ünde iyileşme sağlanmış olup, 33 atakta birinci dizi tedavi ile (%43,5); 41 atakta modifikasyon sonucu (%53,9) başarılı olunmuştur. Allojeneik HKHN yapılan 2 hastada tedavi başarısız kalmıştır (%2,6). Antimikrobiyal tedaviye cevap oranları allojeneik ve otolog HKHN gruplarında gerek toplamda gerekse birinci dizi ile ve modifikasyonla iyileşmede benzer olmuştur. Kruger ve ark.larının çalışmasında enfeksiyonlara cevap oranları toplamda %66,9, allojeneik HKHN grubunda %69,8, otolog HKHN grubunda %61,9 bulunmuştur (8). Refere edilen diğer yayınlarda bu konuyla ilişkili sayılar yer almamaktadır (5, 6).

Enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviyle genellikle başarılı bir şekilde tedavi edilebilmelerine rağmen, HKHN yapılan hastalarda hala mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Çalışmaya alınan 75 hastanın engraftman öncesi dönemde üçü ölmüştür (%4). Bunlardan ikisi allojeneik HKHN yapılan ve ateş saptanan grupta olup, böylelikle toplam mortalitenin %66,6'sı enfeksiyonla ilişkili olmuştur. Her iki olguda da primer engraftman yetmezliği gözlenmiş ve antimikrobiyal tedaviye rağmen enfeksiyonları kontrol edilememiştir. Otolog HKHN grubunda erken dönemde enfeksiyonla ilişkili olarak kaybedilen hasta olmamıştır. Bizim bu gözlemimiz literatür bilgileriyle de uyumludur. Kruger ve ark.larının çalışmasında enfeksiyonla ilişkili mortalite %62,5 olarak bildirilmiştir (8, 54).

Çalışma grubumuzda profilaktik antibiyotik alan ve almayan gruplar arasında ateş gelişimi açısından fark gözlenmemiştir. Salazar ve ark.'larının çalışmasında otolog çevresel kan HKHN + G-CSF kullanımı + profilaktik antimikrobiyal ajan kullanılmasına rağmen hastalarda ateş gelişiminin önlenemediği ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavinin gerekliliği vurgulanmaktadır (9). Reich ve ark.'larının çalışması da bu bilgiyi desteklemekte olup profilaksi alan grupla almayan grup arasında enfeksiyon gelişimi açısından (NBA ve/veya KDE/MDE) fark saptanmamıştır (10).

Bizim çalışmamızda sürveyans amacıyla değerlendirilen materyallerden idrarda %6,9, kateter giriş yeri sürüntülerinde %6,2, boğaz sürüntülerinde %3,9, burun sürüntülerinde %0,9 anlamlı üreme saptanmış, hiçbir dışkı kültüründe anlamlı üreme olmamıştır. Kolonize olan etkenler olarak en çok enterik Gram negatif çomaklar (9) (E. coli, Klebsiella, Enterobacter, vd.), Candida cinsi mayalar (6), Pseudomonas cinsi bakteriler (5) belirlenmiş, 2 MRSA kolonizasyonu saptanmıştır. Yaygın Candida kolonizasyonu saptanan bir hasta dışında, kolonize olan etkenlerin hiçbiri ile anlamlı enfeksiyon gelişmemiştir.

Czirok E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sürveyans kültürlerinin klinik olarak dökümanente enfeksiyonlarda çoğunlukla negatif olması nedeniyle öngörü değerinin düşük olduğu ve ateşli bir kök hücre nakli hastasının sadece hemokültür sonuçları ile değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (55). Bu düşünceye karşıt olarak, Kruger ve ark.'ları ise mikrobiyal patojenlerin çoğunu kandan ve santral venöz kateterlerden elde etmiş olmakla beraber, MDE'ların %12'sini sürveyans kültürü için alınan örneklerden elde etmişlerdir (8). Aksu ve ark.'ları da sürveyans çalışmalarının enfeksiyonların sebebini belirlemede yararlı olabileceğini ve bu ajanlara karşı stratejiler geliştirmede kullanılabileceğini düşünmektedirler (6). Ayrıca, sürveyans kültürleri kök hücre nakli yapılan hastalarda nütropenik dönemde invazif enfeksiyonlara neden olabilen vücut florasındaki organizmaların antimikrobiyal ajanlarla süpresyonunu belirlemede yararlı olabilir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda hematolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve mikrobiyoloğun işbirliği çerçevesinde uygun zamanlarda, uygun klinik örneklerin alınması ve sonuçların birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

Büyüme faktörü kullanımı ile ateş gelişimi arasında bir ilişki gerek allojeneik, gerekse otolog HKHN grubunda saptanmamıştır. Ancak, büyüme faktörü kullanım endikasyonu, zamanı ve dozu hastaların özelliklerine göre belirlenmiş olup otolog nakil yapılan grupta allojeneik gruba göre hem daha çok kullanılmış, hem de daha erken başlanmıştır. Büyüme faktörünün allojeneik nakil yapılan hastalarda çoğunlukla ateş geliştiğinde enfeksiyonun kontrolünü sağlamak, otolog nakil yapılanlarda da rekonstitüsyonu hızlandırmak amacıyla kullanılmış olmasından dolayı bu konuda daha fazla değerlendirme yapılmamıştır.

Nakil öncesiyle ilişkili mevcut enfeksiyon riskini arttıran durumlar değerlendirildiğinde fungal enfeksiyon veya pnömoni hikayesi olan hastaların bir kısmında nakil sonrası nöksler ve sistemik mantar enfeksiyonları gözlenmiştir. Bu gözlem, literatür verileri ile uyumludur (51, 52).

Nakil öncesi hipogamaglobulinemi saptanan iki hastada da NBA olarak değerlendirilen birer febril nütropenik atak gözlenmiştir. Bu alt grubun sayısının azlığı dolayısıyla diğer hastalarla karşılaştırma yapılmamıştır.

ÖZET

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde Aralık 1993 – Kasım 2000 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış olan ardışık 75 hastanın (55 allojeneik HKHN, 20 otolog HKHN) lökosit engraftmanına kadar olan dönemde meydana gelen enfeksiyonlar retrospektif olarak irdelenmiştir. İki hastada ateşin eşlik etmediği enfeksiyonlar gelişmiş, 57 hastada 76 ateş atağı (%76) saptanmış, 16 hastada ise (%21,3) enfeksiyon gözlenmemiştir. Ateş gelişimi ile eritrosit ve trombosit transfüzyonu sayısı arasında allojeneik HKHN grubunda anlamlı ilişki bulunmuştur. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) %47,4, klinik olarak dökümente enfeksiyon (KDE) %25, mikrobiyolojik olarak dökümente enfeksiyon (MDE) %27,6 oranında görülmüş olup, allojeneik ve otolog nakil gruplarında dağılım birbirine benzerdir. KDE ataklarının %78,9'unda pnömoni, MDE ataklarının %66,6'sında bakteriyemi saptanmıştır. KDE/MDE'ların %14'ünün mantarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. En sık izole edilen etken Staphylococcus cinsi bakterilerdir. Sürveyans kültürleri etkeni belirlemeye yönelik olarak fayda sağlamamıştır. Nakil öncesi fungal enfeksiyon ve/veya pnömoni hikayesi olan hastalarda nakil sonrası dönemde nüksler ve sistemik mantar enfeksiyonlarının gözlenmiş olması dikkat çekmiştir. Pnömoni gelişimi ile allojeneik HKHN grubunda tanıdan nakle kadar geçen süre ve trombosit transfüzyon sayısı arasında; bakteriyemi gelişimi ile otolog HKHN grubunda tanıdan nakle kadar geçen süre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile ateş gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Ateşli atakların %43,4'ünde birinci dizi, %53,9'unda modifikasyon ile olmak üzere toplam %97,4'ünde iyileşme sağlanmıştır; glikopeptid %72,3, amfoterisin B %28,9 atakta kullanılmıştır. Allojeneik gruptaki iki hastada tedavi başarısız kalmıştır. Engraftman öncesi dönemde ölen üç hastanın ikisinde ölüm enfeksiyonla ilişkili bulunmuştur (%66,6).

ABSTRACT

In this study, we report on infectious complications in the preengraftment period in 75 consecutive patients (55 allogeneic, 20 autologous) transplanted at the Hematology Division of Department of Internal Medicine of Cerrahpaşa Medical School of İstanbul University between December 1993 until November 2000. In two patients infections without fever were observed, 76 febrile attacks were documented in 57 patients (76%) and no infections developed in 16 (21,3%). The distribution of infectious episodes were fever of unknown origin (FUO) in 47,4%, clinically documented infection (CDI) in 25%, microbiologically documented infection (MDI) in 27,6% and there was no difference within the allogeneic and autologous transplant groups. Pneumoniae were seen in 78,9% of CDIs and bacteremiae were documented 66,6% of MDIs. In 14% of CDI/MDI attacks fungal infections were assumed/documentated to be responsible. The most frequent isolates were Staphylococcus species. Surveillance cultures were not useful regarding identification of responsible agents. In those patients who developed fungal infections or pneumonia pretransplant, relapses and/or systemic fungal infections were noted in the study period. No association was found between development of fever and use of prophylactic antibiotics. Febrile attacks were successfully treated with first line drugs in 43,4% and after modification 53,9%; glycopeptides were used in 72,3% and amphotericin B in 28,9% of the attacks. In two patients in the allogeneic group treatment failed. Of the three patients who died in the preengraftment period the cause of death was related to infections in two (66,6%).

KAYNAKLAR

1. Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Indications for stem cell transplantation. Blood and Marrow Transplantation, the EBMT Handbook, 2000 revised edition, Paris, Fransa.
2. 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 Transp 1997; 19: 143-147.
3. Nosanchuk JD, Sepkowitz KA, Pearse RN et al. Infectious complications of autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma. Bone Marrow Transp 1996; 18: 355-359.
4. Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. Am J Med 1986; 81: 27-38.
5. Çelebi H, Akan H, Akçağlayan E, Üstün C, Arat M. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. Bone Marrow Transp 2000; 26: 221-214.
6. Aksu G, Ruhi Mz, Akan H, et al. Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 201-205.
7. Mossad SB, Longworth DL, Goormastic M, Serkey JM, et al. Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients. Bone Marrow Transp 1996; 18: 265-271.
8. Krüger W, Rüssmann B, Kröger N et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation- a 7 year single centre investigation of 409 cases . Bone Marrow Transplant 1999; 23: 589-597.
9. Salazar R, Sola C, Maroto P, Taberner JM, et al. Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transp 1999; 23: 27-33.
10. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. Bone Marrow Transp 2001; 27: 525-529.

11. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 273-284.
12. Hiemenz JW, Grene JG. Special considerations for the patients undergoing allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(5): 961-1002.
13. Reed EC. Infectious complications during autotransplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 717-735.
14. Zander AR, Reuben JM, Johnston D, et al. Immune recovery following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1985; 40: 177-183.
15. Akan H. Kemik iliği transplantasyonunun komplikasyonları: Kemik iliği nakli sırasında enfeksiyonlar. *Klinik Gelişim* 1997; 10 (1-2): 51-56.
16. Castagnola E, Bucci B, Montinaro E, Viscoli C. Fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: an approach to a rational management protocol. *Eur J Cancer* 1996; 32: 814-820.
17. Rosenow EC, Wilson WR, Cockerill FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 437-487.
18. Nauseff WN, Makı DG. A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1981; 304: 448-453.
19. Storb R, Prentice RL, Buckner CD, et al. Graft versus host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by bone marrow grafts from HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1983; 308: 302-307.
20. Momın F, Chandrasekar. Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1995; 123: 205-215.
21. De Pauw BE, Donnelly JP, De Witte T. Options and limitations of long term oral ciprofloxacin as antibacterial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 179-182.
22. Slavıon MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-A prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1545-52.
23. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW, et al. Recombinant G-CSF after autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1773-1778.
24. Bowden RA, Fisher LD, Rogers K, et al: CMV specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant. *J Infect Dis* 1991; 164: 483-487.

25. Sullivan KJ, Kopedky J, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficiency of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 705-712.
26. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomised trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990; 76: 1867-1871.
27. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309: 1347-1353.
28. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 84: 941-949.
29. Wheeler C, Antin JH, Churchill WH, et al. Cyclophosphamide, carmustine and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a dose finding study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 648-656.
30. Jagannath S, Vesole DH, Glenn L, et al. Low risk intensive therapy for multiple myeloma with combined autologous bone marrow and blood stem cell support.
31. Dreger P, Marquardt P, Haferlach T, et al. Effective mobilisation of peripheral blood progenitor cells with "Dexa-BEAM" and G-CSF: timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. *Br J Cancer* 1993; 68: 950-957.
32. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 729-735.
33. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975; 292: 832-843, 895-902.
34. Mc Donald GB, Hinds MS, Fischer LD et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:255-267.
35. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *JID* 1990; 161: 381-389.
36. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.

37. SPSS. SPSS Statistical Software Release 6.0. SPSS: Chicago, 1993.
38. Tollemar J, Ringden O, Bostrom R, et al. Variables predicting deep fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 635-641.
39. Watanabe T, Takaue Y, Abe T et al. Early infectious complications after peripheral blood stem cell autografts in children. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 100-105.
40. Akan H, Koç H, Arslan Ö et al. Febril neutropenia in bone marrow transplantation unit. *Int J Microbiol Chemother* 1997; 8: 127-130.
41. Nevill T, Barnett M, Klingemann H, et al. Regimen-related toxicity of a busulfan-cyclophosphamide conditioning regimen in 70 patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 9: 1224,1991.
42. Nevill T, Barnett M, Reece D, et al. Bone marrow transplantation for lymphoid malignancies utilizing a cyclophosphamide and total body irradiation conditioning regimen intensified with etoposide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 10: 279, 1991 (abstr).
43. Al-Eid MA, Tutschka PJ, Wagner HN Jr. Functional asplenia in patients with chronic graft-versus-host-disease: concise communication. *Nucl Med* 1983; 24: 1123-1126.
44. Leather HL, Pharm B, BCPS, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Inf Dis Clin North America* 2001; 15(2): 483-520.
45. Kay HE, Watson JG, Jameson B, et al. Infections after bone marrow transplantation using cyclosporine. *Transplantation* 1983; 36: 491-495.
46. Meyers JD, Bowden RA, Counts GW. Infectious complications of marrow transplant: risk factors for infection. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309: 357-366.
47. Clark JG, Hansen JA, Marshall I, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1601-1606.
48. Gentile G, Micozzi A, Girmenia C, et al. Pneumonia in allogeneic and autologous bone marrow recipients. *Chest* 1993; 104 (2): 371-375.
49. Yuen KY, Woo PCY, Hui CH, Luk WK, et al. Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1137-1143.
50. Boutati EI, Anaissie EJ, Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997; 90: 999-1008.
51. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26(5): 1098-1103.

52. Martino R, Lopez R, Sureda A, Brunet S, Domingo-Albos A. Risk of reactivation of a recent invasive fungal infection in patients with hematological malignancies undergoing further intensive chemoradiotherapy. A single center experience and review of the literature. *Haematologica* 1997; 82: 297-304.
53. Epstein JB, Ransier A, Sherlock CH, Spinelli JJ, Reece D. Acyclovir prophylaxis of oral herpes virus during bone marrow transplantation. *Eur J Cancer. Part B, Oral Oncology* 1996; 32B: 158-162.
54. Tollemar J, Ringden O, Bostrom L, et al. Variables predicting deep fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4:635-641.
55. Czirok E, Prinz GY, Denes R, et al. Value of surveillance cultures in a bone marrow transplantation unit. *J Med Microbiol*, 1997; 46: 785-791.



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
NOKUDANTASYON MERKEZİ