T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA, NAKİL SONRASI ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK OLARAK RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma PALA

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA, NAKİL SONRASI ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK OLARAK RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma PALA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

Bursa-2022

İçindekiler

Kısaltmalar ii
Tablolar Listesi iv
Özet v
İngilizce Özet vii
Giriş Ve Amaç 1
Genel Bilgiler 3
Gereç Ve Yöntem 20
Bulgular 23
Tartışma Ve Sonuç 39
Kaynaklar 49
Teşekkür 58
Özgeçmiş 59

KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
Allo-HKHT	: Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu
Bu/Cy	: Busulfan, Siklofosfomid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
Cy/TBI	: Siklofosfomid, Tüm vücut ışınlanması
EBV	: Ebstein barr virüs
E.coli	: Escherichia coli
FEN	: Febril Nötropeni
FN	: Febril Nötropeni
FUO	: Nedeni Bilinmeyen Ateş
GN	: Gram negatif
GP	: Gram pozitif
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
GVHD	: Graft versus host hastalığı
HKH	: Hematopoetik kök hücre
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
HLA	: Human lökosit antijen
HSV	: Herpes simplex virus
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KLL	: Kronik lenfosittik lösemi
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
K. pneumoniae	: Klebsiella pneumoniae
KTİ	: Klinik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon

MASCC	:The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MM	: Multipl myelom
MRS	: Metisilin dirençli stafilokok
MSS	: Metisilin duyarlı stafilokok
MTİ	: Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon
PAAG	: Posteroanterior Akciğer Grafi
P. aeruginosa	: Pseudomonas aeruginosa
PCP	: P.jiroveci pnömonisi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PTZ	: Piperasilin/tazobaktam
RSV	: Respiratuvar Syncitial Virüs
TMP-SMX	: Trimetoprim-sülfametaksazol
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok
VZV	: Varicella Zoster Virüs

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo-1 **:**Febril nötropeni gelişme esnasında skorlama sistemi (MASCC risk skorlaması)

Tablo-2 **:**Nakil sırasında hastaların temel özellikleri

Tablo-3 **:**Pre-engrafman döneminde hastaların laboratuvar özellikleri

Tablo-4 **:**Pre-engrafman döneminde hastaların klinik özellikleri

Tablo-5 **:**FEN gelişen hastaların genel özellikleri

Tablo-6 **:**FEN gelişen hastalarda klinik ve radyolojik dökümente enfeksiyon sıklığı

Tablo-7 **:**FEN atak kategorisi

Tablo-8 **:**FEN gelişen hastaların tedavi bilgileri

Tablo-9 **:**FEN gelişen hastalarda tedavi revizyon bilgileri

Tablo-10 **:**FEN gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında demografik ve nakil değişkenlerine yönelik karşılaştırmalar

Tablo-11 **:**Kan kültüründe üreme görülmesi ile hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları arasındaki ilişki

Tablo-12 **:**Kan kültüründe üreme görülmesi ile hastaların nakil değişkenleri arasındaki ilişki

Tablo-13 **:**Katater kültüründe üreme görülmesi ile hastaların demografik özelliklerini ve nakil değişkenleri arasındaki ilişki

Tablo-14 **:**FEN gelişen hastaların kültürlerinin değerlendirilmesi ve mikrobiyolojik olarak dağılımı

Tablo-15 **:**Kan ve katater kültürlerine ait üreme durumlarının yıllara göre karşılaştırılması

ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası enfeksiyonlar morbidite ve mortalite için büyük bir risk faktörü olup, erken evrelerde yaygın bir komplikasyondur. Çalışmamız, allojeneik HKHN sonrası erken dönemde gelişen febril nötropeni ataklarının klinik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi, enfeksiyonların epidemiyolojik özelliklerinin ve risk faktörlerinin araştırılması, böylece enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadan önce olabildiğince erken tanı ve tedaviye yön vermek için temel sağlamayı amaçlamaktadır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde 2011 Haziran-2021 Mart tarihleri arasında allojeneik HKHN yapılan 133 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 115'inde (%86,5) febril nötropeni (FEN) izlendi. FEN gelişme riski cinsiyet, yaş ve komorbid hastalık durumuna göre farklılık göstermezken, primer hastalık tanısına göre farklılık göstermekteydi (p=0,040). Özellikle ALL tanılı hastalarda aplastik anemi hastalarına göre daha yüksek oranda FEN gelişimi gözlendi. Bununla birlikte grade III-IV mukoziti olanlarda, akut GVHD gelişimi ve buna bağlı steroid kullanılan hastalarda FEN gelişim oranları anlamlı olarak yüksekti.

FEN ataklarının %33'ü MTİ (mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon), %46,2'si KTİ (klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon) ve %20,8'i FUO (nedeni bilinmeyen ateş) kategorisinde değerlendirildi. Hastaların nakil değişkenleri ile kültürlerinde üreme ilişkisi incelendiğinde, kadınlarda periferik kan kültüründe gram negatif bakteri üreme oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte hipertansiyon öyküsü bulunan hastalarda kan ve katater kültürlerinde gram negatif bakteri üreme oranı daha yüksekti. Periferden ve kataterden alınan kan kültürlerinde üreme görülme oranı sırasıyla %23,4 ve %16,5 olup yine sırasıyla %59,4-%70 gram pozitif (GP), %40,5-%30 gram negatif (GN) üreme saptandı. En sık GP bakteriyel etken Koagulaz negatif staphyolococcus (KNS) üremesi olup sırasıyla %59,4 ve %66,6 oranında görüldü. GN etkenlerden ise en sık Escherichia coli (E.coli)

olup sırasıyla %73,3 ve %66,6 oranında görüldü. İdrar kültürlerinin %8,6'sında üreme tespit edildi ve tümü gram negatif bakteri ve en sık E.coli üremesi saptandı. Bilinenin aksine uzamış nötropeninin (≥21 gün) ve nötropeni derinliğinin FEN gelişimi ve kültür üremesi ile ilişkisi gösterilemedi.

Sonuç olarak FEN ataklarında hasta yönetiminin, mortalite ve morbiditeye kritik etkilerinden dolayı, hasta özelliklerinin ve risk faktörlerin iyi bilinmesi, merkezlerin kendi mikroorganizma profilini yakından takip etmesi ve tedavi protokolü oluşturması büyük öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, Febril nötropeni, Kan kültürü, Mukozit

SUMMARY

Clinical And Microbiological Retrospective Evaluation Of Febrile Neutropenia Attacks Developing At Early Stage After Transplantation İn Patients With Hematological Malignitia Who Received Allogenic Bone Marrow Transplant

İnfections after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are a major risk factor for morbidity and mortality and are a common complication in the early stages. Our study aims to provide a basis for clinical and microbiological examination of febrile neutropenia attacks developing in the early period after allogeneic HSCT, investigating the epidemiological features and risk factors of infections, and thus to guide diagnosis and treatment as early as possible before signs of infection appear.

A total of 133 patients who underwent allogeneic HSCT between June 2011 and March 21 at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Hematology Stem Cell Transplantation Unit were retrospectively analyzed. Febrile neutropenia (FEN) was observed in 115 (86.5%) patients. While the risk of developing FEN did not differ according to gender, age and comorbid disease status, it differed according to the diagnosis of the primary disease (p=0.040). Especially in patients diagnosed with ALL, FEN development was observed at a higher rate than patients with aplastic anemia. On the other hand, the rates of FEN development were significantly higher in patients with grade III-IV mucositis, development of acute GVHD and related steroids.

Of all FEN attacks, 33% were evaluated in the MTI (microbiologically proven infection), 46.2% in the KTI (clinically proven infection) and 20.8% in the FUO (fever of unknown origin) category. When the relationship between transplant variables and reproduction in the cultures of the patients was examined, it was seen that the growth rate of gram-negative bacteria in the peripheral blood culture was higher in women than in men. However, the rate

of gram-negative bacteria growth in blood and catheter cultures was higher in patients with a history of hypertension. The rate of growth in blood cultures taken from the periphery and the catheter was 23.4% and 16.5%, respectively, and gram positive (GP) growth was found in 59.4%-70% and gram-negative (GN) growth in 40.5%-30%, respectively. The most common GP bacterial agent was Coagulase-negative staphyolococcus (CNS) growth, with a rate of 59.4% and 66.6%, respectively. Escherichia coli (E.coli) was the most common cause of GN, with a rate of 73.3% and 66.6%, respectively. Growth was detected in 8.6% of the urine cultures, and all gram-negative bacteria and the most common E.coli growth were detected. Contrary to what is known, the relationship between prolonged neutropenia (≥21 days) and the depth of neutropenia with FEN development and culture growth could not be demonstrated.

İn conclusion, due to the critical effects of patient management on mortality and morbidity in FEN attacks, it is of great importance that the patient characteristics and risk factors are well known, that centers closely monitor their own microorganism profile and that they create a treatment protocol.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, Febrile neutropenia, Blood culture, Mucositis,

GİRİŞ VE AMAÇ

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (allo-HKHT), lösemi, lenfomalar ve aplastik anemi gibi malign ve malign olmayan hematolojik bozuklukları iyileştirmek için yaygın olarak kullanılan tıbbi bir tedavi yöntemidir (1). Bu yöntemde hastalara yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmakta ve anormal hematopoietik ve immünsistem hücrelerini yok etmek için immünsüpresif ön tedavi yapılmaktadır. Hastaya daha sonra allojenik hematopoetik kök hücreler transfüze edilir (2). Nötrofil eksikliği, bozulmuş mukozal bariyer ve zayıflamış bağışıklık fonksiyonu tipik olarak transplantasyondan sonra ortaya çıkar ve bu da enfeksiyon riskini artırır (3).

Enfeksiyöz komplikasyonlar, maligniteli hastalarda morbidite ve mortalite ile yakın ilişkilidir. Deri ve mukozal bariyerlerin doğrudan hasar görmesi, hücresel ve humoral savunma mekanizmalarındaki defektler önemli faktörler olmasına rağmen, nötropeninin şiddeti ve süresi enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesinde esas belirleyicidir.(4)

Febril nötropeni (FEN), otolog ve allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonlarının (HKHT) yaklaşık %60-90'ının seyrini zorlaştırmaktadır. Bu hasta popülasyonunda ateş, yeterli immün yanıt oluşturamadıkları için enfeksiyonun tek belirtisi olabilir (5).

Aksiller veya oral tek seferde 38,3°C ya da bir saat arayla yapılan ölçümlerde en az iki kez 38-38,2°C arası vücut ısısı ile birlikte MNS<500/mm3 olması ya da MNS 500-1000/mm3 olup, 48 saat içinde 500/mm3 altına düşmesi öngürülen durumlar ‘febril nötropeni’ şeklinde tanımlanmaktadır. Nötropenik ateş, HKHT hastalarının çoğunda pre-engraftment döneminde görülür. Bakteriyemi, nötropenik ateşi olan hastaların yüzde 10 ila 25'inde kan kültürleri ile belgelenmiştir. Aerobik gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler bu dönemde nötropenik ateşlerin çoğunu oluşturur.

Enfeksiyonlar çok hızlı ilerleyebildiğinden ve FEN hastalarının hemodinamisi hızla bozulabildiğinden, ateş sonrası ilk 1 saat içinde geniş

spektrumlu antibiyotiklerin başlanması hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, mikroorganizmalar ve dirençleri, farklı merkezlerde değişiklik göstermesi nedeniyle enfeksiyonlarla mücadelede en iyi sonuçları elde etmek için baskın mikroorganizmalar belirlenmeli ve duyarlılık paternlerine göre uygun tedavi verilmelidir (6).

Bu çalışmada, 2011 Haziran-2021 Mart tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde allojenik kemik iliği nakli yapılan hematolojik maligniteli hastaların nakil sonrası ilk bir ayda gelişen febril nötropeni ataklarının klinik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi, enfeksiyonların epidemiyolojik özelliklerinin ve risk faktörlerinin araştırılması planlanmıştır. Hastalarda mortalite ve morbiditeye kritik etkilerinden dolayı enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadan önce olabildiğince erken tanı ve erken sistemik tedaviye yön vermek için bir temel sağlamayı amaçlamaktadır.Ayrıca yıllara göre mikroorganizmaların değişimini, gram pozitif ve gram negatif etken dağılımını gösterebilmek, ampirik tedavideki seçimleri belirlemeye de ışık tutacaktır.

GENEL BİLGİLER

Kök hücreler insan vücudunun özelleşmemiş hücreleridir. Bir organizmanın herhangi bir hücresine farklılaşabilirler ve kendini yenileyebilirler. Kök hücreler hem embriyolarda hem de yetişkin hücrelerde bulunur.

Hematopoetik kök hücreler açık ara en iyi karakterize dokuya özgü kök hücredirler; eritrositler, lökositler ve trombositler olmak üzere kandaki tüm fonksiyonel hematopoetik soyların üretilmesinden sorumludur (7).

Multipotent hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) şu anda en popüler kök hücre tedavisidir (8). HKHN şimdiye kadar kök hücrelerin kanıtlanmış tek klinik kullanımı olmaya devam etmekte olup çocuklarda ve yetişkinlerde çeşitli kötü huylu ve kötü huylu olmayan hastalıklar için tercih edilen tedavi yöntemidir (2).

Hedef hücreler genellikle kemik iliği, periferik kan veya göbek kordonu kanından elde edilir. İşlem otolog (hastanın kendi hücrelerinin kullanıldığı), allojenik (kök hücrenin bir donörden geldiği) veya singeneik (tek yumurta ikizleri arasında) olabilir (8).

1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Enfeksiyon

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin en sık ve en önemli nedenidir (9).Miyeloablasyonun varlığı, bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılması, immünsüpresif ilaçların kullanımı ve greft versus host hastalığı (GvHD), komplikasyonlar için bağımsız risk faktörleridir (10,11). Nakil hazırlık rejiminin tipi, kök hücre greftinin kaynağı, hasta ve donör arasındaki HLA uyumluluğu ve HKHT sırasında tespit edilen mikroorganizmaların tipi gibi faktörler de enfeksiyon riski üzerinde etkilidir (12).

Yetişkin allo-HKHT'den sonra tam bir immün yeniden yapılanma için en az iki ila üç yıla ihtiyaç vardır. Transplantasyon süreci ve GvHD tedavisi

için ilave immünsüpresif tedavi gereksinimi, humoral ve hücresel immün fonksiyonlardaki eksiklikleri derinleştirebilir veya uzatabilir (13).

Genel olarak, HKHT sonrası enfeksiyon riski için üç farklı aşama tanımlanmıştır:

Preengrafman fazı :

Kök hücre infüzyonundan 2-4 hafta sonrasını kapsamakta olup ortalama 20-30 gün sürmektedir. Erken preengraftment fazında önde gelen risk faktörleri nötropeni ve mukozal hasarın varlığıdır. Nötropeni, koşullandırma rejiminin tipine bağlı olarak yoğunluğu azaltılmış rejimlerde yaklaşık 5-7 gün, myeloablatif rejimlerde ise 15-30 gün sürer. Bu evrede karşılaşılan enfeksiyöz ajanların yönetimi, sıklıkla çeşitli kemoterapi rejimlerinden sonra görülen ateşli nötropenik ataklara benzemektedir. Bakteriler önde gelen sorumlu patojenler olup, mantarlar (Candida spp.) ve herpes simpleks virüsü (HSV) daha az görülür. Bakteriyemi, sepsis, zatürre, orofarenjit, sinüzit, proktit ve selülit sık görülür.

Erken postengrafman fazı:

HKHT sonrası 30-100. günler arasını kapsamaktadır. Bu fazda GvHD' ye bağlı enfeksiyon riski artmaktadır. Enterik bakteriler, özellikle gastrointestinal sistem GvHD varlığında hayatı tehdit eden durumlara neden olabilir. Bu dönemde adenovirüs, BK virüsü, solunum virüsleri, Pneumocystis jirovecii, Candida spp., Aspergillus spp. ve diğer mantarlara da sık rastlanmakta ve GvHD için immünsüpresif tedavi alan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedirler. Semptomatik sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu genellikle transplantasyon öncesi seropozitif GvHD' li hastalarda hayatı tehdit eden pnömoni veya enterokolit ile kendini gösterir.

Geç postengrafman fazı:

HKHT sonrası ortalama 100. günden sonraki dönemi kapsamaktadır. Hücresel ve humoral bağışıklığın yeniden yapılandırılmasının devam ettiği geç evrede, engrafman sonrası erken dönemde görülen patojenlerin yanı sıra, bozulmuş opsonizasyona bağlı varisella zoster virüsü (VZV) ve kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar gözlenir. Kronik GvHD'nin varlığı sadece immün

iyileşmeyi engellemekle kalmaz, aynı zamanda uzamış immünosüpresif tedavilere bağlı enfeksiyonlara yatkınlıkla sonuçlanır (14).

1.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Allo-HKHT sonrası preengrafman fazında bakteriyel enfeksiyonların iki ana kaynağı vardır; birincisi gastrointestinal sistemin normal florasıdır, özellikle gram negatif bakteriyel enfeksiyonlardan sorumludur, diğeri ise katater kaynaklı gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlardır. Normal şartlarda, ateşli nötropenik atakların sadece %30-40'ı mikrobiyolojik olarak belgelenebilir (6). Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların sıklığı 1980'lerden beri artmaktadır. Bununla birlikte, gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar hala yüksek mortalite ile ilişkili olup özellikle Pseudomonas aeruginosa en sık görülen patojenlerdendir (15).

Erken evrelerde, antibakteriyel profilaksi oldukça önemli rol oynar (16). Oral florokinolonlarla profilaksinin nötropenik hastalarda FEN sıklığını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bir meta-analizde, kinolon profilaksisi, allo-HKHT hastaları arasında göreceli mortalite riskinde üçte bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Direncin gelişmesi ve geniş spektrumlu b-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten gram-negatif bakteriler, metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) ve vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi kinolona dirençli suşların ortaya çıkması kinolon profilaksisinin başlıca endişeleri olmasına rağmen, profilaksi hala büyük bir klinik fayda sağlamaktadır (17).

Ateşli nötropenik atak tanısı alan hastaya ivedilikle antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Belirgin spesifik bir enfeksiyonun yokluğunda, hasta ve kliniğe özgü faktörleri değerlendirdikten sonra standart tedavi yaklaşımı, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim gibi geniş spektrumlu beta laktam antibiyotik veya P. aeruginosa da dahil olmak üzere gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı koruma sağlayan bir karbapenem ile monoterapidir. Kateter ilişkili enfeksiyon, selülit, pnömoni, mukozit veya MRSA kolonizasyonu varlığında bu rejime glikopeptid antibiyotik eklenmelidir. Pnömoni, tifilit veya selülit varsa veya bir gram negatif bakteriyel kolonizasyon tespit edilirse, bir

aminoglikozit eklemek uygundur. Enterit varlığı veya Clostridium difficile enfeksiyonu şüphesi metronidazol ilavesini gerektirir (6).

Ateş tedaviye başladıktan sonra bir haftaya kadar sürebilir. Bir akut faz reaktanı olan CRP' nin artışı, enflamatuar/enfeksiyöz süreçlere yanıt olarak pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına bağlı olup enfeksiyonlar için özgüllüğü çok düşüktür. Serum CRP'si enfeksiyondan sonraki 24 saat içinde yükselir ve nötropenik hastalarda ateş ve şiddetli sepsis gelişimini öngörebilir ancak bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan ateşli atakların güvenilir bir şekilde ayırt edilmesine izin vermeyebilir (18). Prokalsitonin, ateşli nötropenide bakteriyel enfeksiyonların tanısında daha spesifiktir (19). Serum prokalsitonin artışı, ateş sonrasında üç güne kadar gecikebilir, bu nedenle erken teşhis ve uygun risk sınıflandırmasına izin vermeyebilir (18).

1.2. Mantar Enfeksiyonları

Allo-HKHT sonrası erken pre-engraftment evresinde, Candida spp. daha sık görülür. Bununla birlikte, mantar enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu GvHD ve tedavisi nedeniyle, engraftman sonrası erken dönemde ve geç fazda gözlenmektedir (20). Genellikle vücutta yerleşik kateterler veya bozulmuş bağırsak mukozasından translokasyon yoluyla giren mayaların aksine, küfler havadaki sporların solunması yoluyla vücuda alınır. Hücresel bağışıklığın baskılanması nedeniyle, bu patojenlerin makrofajlar tarafından fagositozu bozulur ve bu da çoğalmalarına izin verir (21).

İleri yaş, kemoterapinin toksisitesine bağlı şiddetli mukozit, gastrointestinal sistem kolonizasyonu, uzamış nötropeni, ilişkisiz donör ve kordon kanı kaynaklı transplantasyonlar, akut ve kronik GvHD, invaziv mantar enfeksiyonları için klinik risk faktörleri arasındadır (22,23). Ek olarak, transplantasyondan önce CMV enfeksiyonları, aşırı demir yükü, uyumsuz ilişkili donör ve aktif hastalığı olan akut lösemi varlığı da mantar enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırabilir (24).

HEPA (yüksek verimli partikül yakalayıcı) filtreli transplantasyon odaları birincil önleme için rasyonel bir seçim olabilir. Flukonazol profilaksisi mayalara karşı etkili olup küflere karşı koruması nispeten daha düşüktür.

Profilaktik vorikonazol Aspergillus enfeksiyonlarının sıklığını azaltır ve posakonazol profilaksisi özellikle GvHD gelişmiş hastalarda sağkalım avantajı sağlar (25). Flukonazol kullanımının kandidiyazis gelişimini önlemenin yanı sıra GvHD insidansını azalttığı bildirilmiştir (26).

Oral posakonazol, GvHD'li HKHT alıcıları veya kemoterapi dolayısı ile uzun süreli nötropenisi olan hematolojik maligniteleri olan yüksek riskli hastalarda invaziv Aspergillus ve Candida enfeksiyonlarının profilaksisinde kullanılır. Orta standart riski olan hastalarda kandidiyaz profilaksisi için flukonazol (400 mg/gün) kullanımı yaygın olarak kabul edilmektedir (27).

Mantar enfeksiyonlarının tanısı histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeler ve görüntüleme yöntemleri ile koyulur. Aspergillus'un saptanmasında serolojik ve moleküler yöntemler ve bilgisayarlı akciğer tomografisi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (28). Aspergillus galaktomannan antijeni ve beta-d-glukan tespiti sürveyansta kullanılan yeni serolojik yöntemlerdir. Serum galaktomannan antijen testi nötropeni sırasında haftada iki kez tekrarlanmalıdır.Test sonuçlarında kademeli bir artışın varlığı prognostik öneme sahiptir (29).

Aspergillus türleri, allo-HKHT hastalarında hemen hemen tüm majör organlarda ciddi mantar enfeksiyonları geliştirebilmektedir. En sık tutulan organlar akciğerler olup bunu paranazal sinüsler, merkezi sinir sistemi, cilt ve yumuşak dokular, gözler ve kalp izler. En sık görülen patojenler sırası ile Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger ve Aspergillus terreus'tur (30,31).

P. jirovecii pnömonisi (PCP) allo-HKHT sonrası sık görülmekte olup trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMX) ile profilaksi allo-HKHT'den sonra mutlaka uygulanmalıdır. Rutin klinik uygulamada TMP-SMX ile profilaksinin ortaya çıkmasından sonra allo-HKHN sonrası PCP insidansı anlamlı olarak azalmıştır. Allo-HKHT sonrası PCP gelişimini kolaylaştıran faktörler immünsüpresif tedavi, kronik GvHD, primer hastalığın nüksetmesi ve düşük CD4+ hücre sayısıdır (32,33).

Sonuç olarak, 5-7 günlük antibakteriyel tedavi ile yanıt alınamayan durumlarda kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B ile ampirik bir tedavinin

uygulanması genel yaklaşımdır (34). Benzer şekilde, IDSA kılavuzları, dört günlük ampirik antibiyotiklere yanıt vermeyen ateşi olan yüksek riskli hastalar için hızlı bir yeniden değerlendirmeden sonra ampirik anti-fungal tedavinin başlatılmasını önermektedir. Sepsisin eşlik ettiği invaziv kandidiyaz için vorikonazol ve amfoterisin B kullanımı önerilmektedir. Allo-HKHN sonrası gelişen invaziv aspergilloz olguları ilk basamakta vorikonazol veya amfoterisin B ile tedavi edilmelidir (35).

1.3. Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar allo-HKHN sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Adenovirüs, influenza ve respiratuar sinsityal virüse (RSV) bağlı enfeksiyonlar, allo-HKHT sonrası tüm fazlarda karşımıza çıkmaktadır. HSV-1 ve 2'ye bağlı enfeksiyonlar çoğunlukla pre-engraftment aşamasında görülürken, CMV ve insan herpes virüsü-6'ya (HHV-6) bağlı enfeksiyonlar engraftment sonrası erken dönemde (<3 ay) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) ve varisella-zoster virüs (VZV) enfeksiyonları ise genellikle +100. günden sonra (geç faz) görülmektedir (13).

Allo-HKHT sonrası HSV'ye bağlı hayatı tehdit eden ciddi mukokutanöz hastalık, HSV seropozitif hastalara asiklovir ile profilaksi verilmemesi halinde, sık görülen bir komplikasyondur.

VZV, allo-HKHT sonrası geç bir komplikasyondur ve çoğunlukla viral reaktivasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Reaktivasyon riski allo-HKHT' den sonraki ilk 24 ayda daha yüksektir. Risk faktörleri arasında immünsüpresif tedavinin varlığı, kronik GVHD, HKHT öncesi primer hastalık tanısı, ileri yaş, HLA uyumsuzluğu, miyeloablatif rejim ve greftte CD34 seçimi yer almaktadır (36).

CMV enfeksiyonları başarısız transplantasyonun sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Dünya nüfusunun %40-80'inin çocukluk döneminde CMV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Primer enfeksiyondan sonra, CMV tüm yaşam boyunca latent hale geçer (IgG pozitif seroloji) ve immünsüpresyon durumlarında reaktivasyonu meydana gelebilir. İleri yaş, pozitif CMV serolojisi, allojenik greft ve akut GvHD, CMV enfeksiyonu

gelişiminde risk faktörleri arasındadır (13). Profilaksi ve ampirik tedavinin başarısı sonucunda bu virüse bağlı enfeksiyonlar allo-HKHT sonrası geç evrelere ertelenmiştir. CMV enfeksiyonu riskini belirlemek için tüm nakil adayları için anti-CMV IgG serolojisi taranmalıdır (37).

Pre-emptif tedavi yaklaşımı, yeni tanı yöntemlerinin gelişmesinden sonra yavaş yavaş profilaksinin yerini almıştır. CMV DNA'sının ölçülebilmesini sağlayan PCR'nin rutin kullanımı, CMV viremisinin daha erken tespit edilmesini mümkün kılmıştır (13). CMV DNA'nın düzenli takibi, transplantasyondan +60 gün sonrasına kadar rutin olarak yapılmalıdır. Bu aralık ayrıca seropozitif alıcılarda, ilişkisiz ve haplo-HKHT'de ve HLA uyumsuzluğu ve/veya GvHD mevcut olduğunda +180 güne kadar uzatılmalıdır. CMV DNA test sonuçlarının değerlendirlmesi konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, <100-300 kopya/mL'yi düşük pozitif ve >300-500 kopya/mL'yi pozitif test sonucu olarak değerlendirme eğilimi vardır. Tedaviye daha düşük kopya sayılarında başlamadan önce ardışık iki pozitif sonucun gözlenmesi önerilir. Parenteral gansiklovir veya foskarnet anti-viral tedavi için ilk sırada önerilmektedir (38).

CMV'ye bağlı en ciddi enfeksiyon pnömoni olmakla beraber özofajit, gastrit ve enterokolit de sık görülmektedir. CMV pnömonisi düşük dereceli ateş, öksürük ve nefes darlığı ve hipoksi ile kendini gösterir. Akciğer grafilerinde alveolar-interstisyel infiltrasyon görünümü, PCR veya immün boyama ile BAL analizi CMV pnömonisi için oldukça duyarlıdır (39).

Endojen reaktivasyon veya greft kaynaklı kontaminasyon, allo-HKHT alıcıları arasında EBV ile ilişkili hastalığa neden olabilir ve en önemli klinik sendrom transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıktır (40).

HHV-6'ya bağlı enfeksiyonlara genellikle CMV'den daha erken rastlanır. HHV-6, allo-HKHT sonrası engraftman gecikmelerine veya greft yetmezliğine yol açabilir (41).

Viral hemorajik sistit genellikle HKHT'den 2 hafta sonra ortaya çıkar ve BK polyomavirüs ve nadiren diğer polyomavirüsler, adenovirüs veya CMV etiyolojide rol oynar (42).

Sonuç olarak, bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlar allo-HKHT sonrası önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Alıcılar nakil sonrası dönemde uygun profilaktik önlemlerle dikkatle takip edilmelidir. Enfeksiyona bağlı mortalite oranlarını azaltmak için yeni tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

2. Febril Nötropeni:

Febril nötropeni, enfeksiyon önlemedeki son gelişmelere rağmen, kanserli hastalar için kemoterapinin sık görülen bir komplikasyonu olmaya devam etmektedir (43). Günümüzde bu komplikasyon daha sık ortaya çıkmakta ve yüksek doz tedavi yöntemlerinin kullanımının artması ve kök hücre nakli ile ilişkilidir. Bu hastalarda enfeksiyon patogenezine çeşitli faktörler katkıda bulunur. Deride doğrudan hasar ve mukozal bariyerler ve hücresel ve humoral savunma mekanizmalarındaki defektler önemli faktörler olmasına rağmen, nötropeninin şiddeti ve süresi enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesinde esas belirleyicidir (44).

FEN gelişimi için risk faktörleri hastayla ilgili, hastalıkla ilgili ve tedaviyle ilgili olarak üç gruba ayrılabilir:

•Hastaya bağlı faktörler: Yaş (>65 yaş), kadın cinsiyet, obezite , düşük performans durumu ,beslenme yetersizliği, eşlik eden komorbid hastalıklar (45),

•Hastalığa bağlı faktörler: Lenfoproliferatif hastalıklarda laktat dehidrogenaz yüksekliği, hematopoetik dokunun anormal doku ile değiştirilmesine bağlı kemik iliği yetmezliği ve altta yatan malignitenin ileri evresi,

•Tedaviye bağlı faktörler: Yüksek doz kemoterapi rejimleri, gcsf uygulanmaması veya yetersizliği sayılabilir (46).

***Nötropeni*:** Dolaşımdaki parçalı ve bant nötrofillerin toplamı olan mutlak nötrofil sayısı (MNS) ile tanımlanır. MNS, toplam beyaz kan hücresi (WBC) sayısının polimorfonükleer hücrelerin yüzdesi ile çarpılmasıyla hesaplanmaktadır. MNS<1500-1000/mm3 ise‘nötropeni’, MNS<500/mm3

veya 48 saatte<500/mm3 ise ‘şiddetli nötropeni’, MNS<100/mm3 ise ‘derin nötropeni’ şeklinde tanımlanmaktadır.

Ateş: Ortalama normal vücut ısısı 37°C (98,6°F) Carl Wunderlich tarafından 1868 yılında tanımlanmıştır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ateşi, nötropenik hastalarda oral veya timpanik tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün, ≥38,3°C (101°F) olması veya 1 saatten daha uzun bir süre için >38.0°C (100.4°F) vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır.

Febril nötropeni**:** Aksiller veya oral tek seferde 38,3°C ya da bir saat arayla yapılan ölçümlerde en az iki kez 38-38,2°C arası vücut ısısı ile birlikte MNS<500/mm3 olması ya da MNS 500-1000/mm3 olup, 48 saat içinde 500/mm3 altına düşmesi öngürülen durumlar ‘febril nötropeni’ şeklinde tanımlanmaktadır.

Nötropenik ateş, çoğu HKHN hastasında pre-engraftment döneminde görülür. Febril nötropenik atakların sadece yüzde 20 ila 30'unda bulaşıcı bir kaynak tanımlanmıştır. Çoğu zaman, ateş enfeksiyonun tek kanıtıdır. Bakteriyemi, nötropenik ateşi olan hastaların yüzde 10 ila 25'inde kan kültürleri ile belgelenmiştir. Aerobik gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler bu dönemde nötropenik ateşlerin çoğunu oluşturur (6).

FEN tıbbı acil bir durum olarak kabul edilir. Enfeksiyonlar çok hızlı ilerleyebildiğinden ve FEN hastalarının hemodinamisi hızla bozulabildiğinden, çeşitli klinik uygulama kılavuzları ateş dokümantasyonundan sonraki ilk 1 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanmasını önermektedir (47).

2.1. Febril Nötropenik Hastada Risk Değerlendirmesi

Gelişebilecek ciddi komplikasyonlar açısından risk değerlendirmesi doğrudan tıbbi tedaviye yaklaşımı belirler. Düşük riskli hastalar, kısa bir izlem veya kısa bir hastane yatışından sonra ayaktan oral antibiyotiklerle tedavi edilebilirken, yüksek riskli hastaların intravenöz (IV) antibiyotikler için hastaneye yatışı ve genellikle uzun süreli tedavisi gerekir (43).

Tıbbi komplikasyon riskini öngörmek için kullanılan puanlama sistemleri arasında Talcott kuralları, Kanserde Destekleyici Bakım Çok Uluslu

Birliği (MASCC) skoru (Tablo-1) ve Stabil Febril Nötropeni (CISNE) skorunun klinik indeksi bulunmaktadır (48).

***Düşük riskli hastalar*:** <7 gün boyunca ciddi nötropenik (mutlak nötrofil sayısı (MNS≤500 hücre/mikroL) olması beklenen değerlendirme sırasında MASCC skoru ≥21 ve aktif komorbiditeleri veya önemli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu kanıtı olmayan hastalar olarak tanımlanır. Solid tümörler için kemoterapi alan hastaların çoğunun, hastaneye yatış gerektiren veya hastanede yatış süresini uzatan komplikasyonlar için düşük riskli olduğu düşünülmektedir (6).

Yüksek Riskli Hastalar: Aşağıdaki kriterlerden herhangi birine sahip hastalar ateş ve nötropeni sırasında ciddi komplikasyonlar açısından yüksek riskli kabul edilir.

♦ Derin nötropeni (MNS ≤100 hücre/mm^3) >7 gün sürmesi beklenen durumlar,

♦ Aşağıdakiler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere herhangi bir eşlik eden tıbbi problemin varlığı:

- Hemodinamik instabilite,
- Yutmayı engelleyen veya şiddetli ishale neden olan oral veya gastrointestinal mukozit,
- Karın ağrısı, bulantı ve kusma veya ishal dahil olmak üzere gastrointestinal semptomlar,
- Yeni başlangıçlı nörolojik veya zihinsel durum değişiklikleri,
- İntravasküler kateter enfeksiyonu, özellikle kateter tünel enfeksiyonu,
- Yeni pulmoner infiltrasyon veya hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı,

♦ Karaciğer yetmezliği kanıtı (aminotransferaz seviyeleri >5×normal değerler) veya böbrek yetmezliği (<30 mL / dak kreatinin klerensi olarak tanımlanır) (49).

Tablo-1: Febril nötropeni gelişme esnasında skorlama sistemi (MASCC risk skorlaması)

Özellik	Skor
Febril nötropeni anında hastalığın şiddeti:	
Asemptomatik veya hafif semptom	5
Orta semptom	3
Ağır semptom	0
Hipotansiyonun olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Önceden fungal enfeksiyon geçirmeksizin solid tümör veya hematolojik malignite olması	4
Parenteral sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Nötropenik ateş başlangıcında hastane dışında olmak	3
Yaş <60 olması	2

2.2. Febril Nötropenide Enfeksiyon Etkenleri

Son 40 yılda ateşli nötropenik hastalardan elde edilen kan dolaşımı izolatlarının epidemiyolojik dağılımında önemli değişimler meydana gelmiştir. Sitotoksik kemoterapinin gelişiminin başlarında, 1960 ve 1970'lerde, gram-negatif patojenler ön planda iken 1980 ve 1990'lara gelindiğinde, gram-pozitif cilt florasının kolonizasyonuna ve girişine izin verebilen plastik venöz kateterlerin kullanımının artması nedeniyle (50–53) gram-pozitif organizmalar daha yaygın hale gelmiştir. Günümüzde koagülaz negatif stafilokoklar bir çok merkezde en sık görülen kan izolatları olup Enterobacteriaciae (örneğin, Enterobacter türleri, Escherichia coli ve Klebsiella türleri) ve gram-negatif çubuklar ise (örneğin, Pseudomonas aeruginosa ve Stenotrophomonas türleri) daha az sıklıkla izole edilir (53,54).

Klebsiella türleri ve E. coli suşları arasında edinilen ESBL genleri, geniş bir β-laktam antibiyotik direncine sebep olmaktadır (55). Bu ESBL patojenleri genellikle imipenem veya meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır ancak Klebsiella türlerinin ve P. aeruginosa'nın karbapenemaz üreten izolatlarının karbapenemlere dirençli enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Bu dirençli türlerin tanınması, organizmaya özgü antibiyogramların dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirir (56).

MRSA ve VRE gibi dirençli gram-pozitif patojenler bazı merkezlerde en yaygın dirençli izolatlardır ve sırasıyla atakların %20'sini ve %50'den fazlasını oluşturmaktadır (57,58). S. pneumoniae ve viridans grubu streptokokların penisiline dirençli suşları daha az görülmekle beraber ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir (59).

Mantarlar nötropenin erken dönemlerinde nadiren ilk ateş nedeni olup, daha çok uzun süreli nötropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Mayalar, özellikle Candida türleri, mukozal yüzeylerin yüzeysel enfeksiyonlarına neden olabilir ve kemoterapiye bağlı mukozit gelişmesi bu bariyeri bozarak Candida'nın kan dolaşımına girmesine izin verebilir. Hepatik veya hepatosplenik hastalık, özofajit veya endokardit gibi derin doku kandidiyazisi daha az sıklıkla görülmektedir. Aspergillus gibi küflerin, 2 haftadan uzun süren nötropeniden sonra, hayatı tehdit eden akciğer enfeksiyonuna neden olma olasılığı yüksektir (52).

Nötropeni sırasında ateş gelişen hastaların çoğunda tanımlanabilir bir enfeksiyon odağı ve pozitif kültür sonuçları yoktur. Ateş ve nötropenisi olan her hastada enfeksiyon hızla ilerleyebileceğinden, ateş sonrası en geç bir saat içinde ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir (60).

2.3. Febril Nötropenide Tanısal Yaklaşım

FN düşünülen tüm kanser hastalarının laboratuvar, mikrobiyoloji ve görüntüleme araştırmaları da dahil olmak üzere ayrıntılı bir öykü ve fizik muayeneden geçmeleri gerekir. Organa özgü semptomların değerlendirilmesi, sistemlerin gözden geçirilmesinin tamamlanması, antimikrobiyal profilaksi kullanımı, önceki enfeksiyon öyküsü (antibiyotiğe dirençli organizmalar dahil)

ve yandaş hastalıklar sorgulanmalıdır. Enfeksiyonun sık görüldüğü bölgeler deri, kateter yerleşim bölgeleri, ağız boşluğu, sinüsler, akciğer, karın, cinsel organ ve perianal bölge kapsamlı olarak muayene edilmelidir. Dijital rektal muayeneden kaçınılmalıdır, çünkü anüsün kırılgan mukozasını travmatize edilerek enfeksiyona neden olunabilir.

Laboratuvar değerlendirmesi, metabolik parametreler (elektrolitler, serum kreatinin, hepatik fonksiyon testleri ve transaminazlar), idrar tahlili, kan ve idrar kültürleri ile tam kan sayımını içermelidir. Mikrobiyoloji kültürleri en az iki kan kültürü seti içermelidir ayrıca santral venöz kateter varsa, her lümenden ve periferik ven bölgesinden kan kültürü elde edilmelidir. Göğüs röntgeni ile görüntüleme tüm düşük riskli hastalarda rutin olarak elde edilir, ancak yüksek riskli hastalarda veya önemli solunum bulguları veya semptomları olanlarda akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi endike olabilir. Abdominal görüntüleme genellikle nötropenik enterokoliti düşündüren lokalize semptomları olan hastalarda düşünülmelidir. Nötropenik bir hastanın apse geliştirmesi ise oldukça nadirdir.

Enfeksiyöz olmayan nedenler de nötropeni ortamında ateşe yol açabilir. Bunlar altta yatan malignitenin kendisini, kan ürünü transfüzyonunu, tümör lizis sendromunu, hematomları, tromboz/flebiti, atelektazi, pirojenik ajanların uygulanmasını (örneğin amfoterisin B veya koloni uyarıcı büyüme faktörleri) ve ilaçların neden olduğu ateşleri içerebilir. Bunlar her zaman dışlanma tanılarıdır ve ampirik antibiyotik terapötik müdahalesini engellemez (6).

2.4. Febril Nötropeni Tedavisi

Nötropenik ateş sırasında geniş spektrumlu antibakteriyeller mümkün olan en kısa sürede (triyajdan sonraki 60 dakika içinde) kan kültürleri alınıp. laboratuvar sonuçları beklenmeden, hepatik ve renal doz ayarlamasını takiben, mümkün olduğunca tam dozda başlanmalıdır.

Ampirik tedavinin amacı, nötropenik hastalarda ciddi ve ya hayatı tehdit eden enfeksiyona neden olabilecek en olası ve en virülan patojenleri kapsamaktır İlk antibiyotik seçimi, hastanın öyküsü, alerjileri, semptomları,

belirtileri, son antibiyotik kullanımı, eski kültür verileri ve hastane içi patojenlerinin duyarlılık paternleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisinden sonra klinik yanıt, kültür ve duyarlılık sonuçları yakından izlenmeli ve bu bilgiler ışığında hedefe yönelik tedavi revizyonu geciktirilmemelidir (61–64).

Febril nötropenik hastalar vital bulgular (kan basıncı, kalp atış hızı, solunum hızı ve sıcaklık), nötropenik ateş kliniği, oral veya gastrointestinal mukozit varlığında beslenme yeterliliği açısından sık sık izlenmelidir.

Merkezlerin kendi klinik tecrübe ve uygulamaları farklı olmakla birlikte Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), ateşi olan yüksek riskli nötropenik hastaların ilk tedavisi için aşağıdaki yaklaşımı önermektedir (6):

- Sefepim, meropenem, imipenem veya piperasilin-tazobaktam gibi antipseudomonal beta-laktam antibiyotikler ile monoterapinin başlatılması,
- Aminoglikozitler, florokinolonlar ve/veya vankomisin gibi diğer antibiyotiklerin komplike prezentasyonları (örneğin, hipotansiyon ve/veya zihinsel durum değişiklikleri), fokal bulguları (örneğin, pnömoni veya selülit) olan hastalarda veya antimikrobiyal dirençten şüpheleniliyorsa veya kanıtlanmışsa, ilk rejime eklenmesi,
- Nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, karın içi enfeksiyon (nötropenik enterokolit dahil), pelvik enfeksiyon veya anaerobik bakteriyemi kanıtı varsa anaerobik ajanların tedaviye dahil edilmesini önermektedir.

2.4.1. Gram-Pozitif Etkinliği Olan Ajanların Eklenmesi

Başlangıç ampirik antibiyotik rejimine gram-pozitif antibiyotiklerin rutin olarak eklenmesinin, önemli klinik fayda sağladığı gösterilememiştir (65–67). Vankomisin (veya gram-pozitif kokları hedef alan diğer ajanlar) ilk rejimin standart bir parçası olarak önerilmez**,** ancak aşağıdaki bulgulardan herhangi birine sahip hastalarda gram-pozitif etkinliği olan ajan eklenmelidir:

- Hemodinamik instabilite veya ciddi sepsis belirtileri,
- Pnömoni,
- Kültürde gram-pozitif bakteri üremesi,

- Şüpheli santral venöz kateter (CVC) ile ilişkili enfeksiyon (örneğin, bir CVC yoluyla infüzyon sırasında titreme ve/veya kateter giriş bölgesi çevresinde selülit),
- Cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu.

Linezolid glikopeptitleri tolere edemeyen hastalarda güvenle kullanılabilmektedir. Vankomisin ile karşılaştırıldığında yan etki açısından daha güvenilirdir. Daptomisin, vankomisine başka bir alternatiftir, ancak solunum yollarında yeterince yüksek konsantrasyonlara ulaşamadıkları için akciğer enfeksiyonları için kullanılmamalıdır (68,69)**.**

2.4.2. Rejimdeki Değişiklikler

Nötropenik ateş sırasında antimikrobiyal rejimdeki değişiklikler aşağıdaki ilkelere dayanarak yapılabilir (6):

●İlk tedavi rejimi klinik ve mikrobiyolojik verilere dayanarak değiştirilmelidir,

●Belgelenmiş enfeksiyonlar (klinik bulgulara ve/veya mikrobiyolojik verilere dayanarak), izole edilen organizmaların yerleşim yeri ve duyarlılık paternlerine uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

●Vankomisin veya diğer gram-pozitif etkili ajanlar başlangıçta başlatıldıysa, gram-pozitif bir enfeksiyon kanıtı yoksa, iki ila üç gün sonra durdurulabilir. Vankomisin aşırı kullanımı direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. (örneğin, vankomisine dirençli Enterococcus spp).

●Nötropenik ateş için standart bir antimikrobiyal rejimin ilk dozlarından sonra hemodinamik olarak kararsız hale gelen hastaların tedavileri dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakterilerin yanı sıra mantarları da kapsayacak şekilde genişletmelidir.

●Geniş spektrumlu bir antibakteriyel rejimden dört ila yedi gün sonra inatçı ateşi olan ve ateş kaynağı tanımlanamayan yüksek riskli hastalarda ampirik antifungal başlanması düşünülmelidir.

●Oral ülserasyonlar HSV veya Candida spp'ye bağlı olabilir. Bu nedenle, bu bulgular mevcutsa asiklovir ve/veya flukonazol tedaviye eklenebilir.

●İshali olan hastalarda, karın bulguları varsa, tahliller beklenirken C. difficile ampirik tedavisi başlatılabilir.

2.4.3. Antibiyotik Direnci

Antibiyotiğe dirençli organizmaların zamanla sıklığının artması önemli bir endişe kaynağıdır. Çok ilaca dirençli gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar kolistin ve fosfomisin gibi nadiren kullanılan eski ajanların ve tigesiklin gibi daha yeni ajanların kullanımını zorunlu kılmaktadır. Benzer şekilde, beta-laktam veya glikopeptide dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar, lipopeptitlerin (daptomisin), oksazolidinonların (linezolid) ve glisilsiklinlerin (tigesiklin) kullanımını arttırmaktadır (70).

Dirençli enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde aşağıdaki antibiyotikler kullanılabilir (6).

●***MRSA***–Vankomisin, linezolid veya daptomisin; pnömonili hastalarda daptomisin'den kaçınılmalıdır, çünkü solunum yollarında yeterince yüksek konsantrasyonlara ulaşmaz.

●***VRE*** –Linezolid veya daptomisin.

●***ESBL***–Karbapenem (örneğin, imipenem, meropenem).

●***Karbapenemaz üreten bakteriler*** –Kolistin veya tigesiklin.

2.4.4. Antifungal Ajanın Eklenmesi

İnatçı veya tekrarlayan ateşi olan nötropeni süresinin >7 gün olması beklenen yüksek riskli hastalarda dört ila yedi gün sonra ampirik bir antifungal ajan eklenmelidir. Bunun nedeni uzun süreli nötropeni sırasında ölen birçok hastada erken çalışmalarda teşhis edilmemiş mantar enfeksiyonunun bulunmasıdır. Mantar enfeksiyonu insidansı (özellikle Candida veya Aspergillus spp.), hastalar yedi günden fazla kalıcı nötropenik ateş yaşadıktan sonra artmaktadır (71,72).

Antifungal profilaksi almayan hastalarda, Candida spp. invaziv mantar enfeksiyonunun en olası nedeniyken, flukonazol profilaksisi alan hastalarda, flukonazole dirençli Candida spp. (örneğin, C. glabrata ve C. krusei) ve invaziv küf enfeksiyonları, özellikle Aspergillus spp., en olası nedenlerdir.

Ampirik antifungal tedavi için 2010 IDSA kılavuzları, nötropenik hastalarda ampirik antifungal tedavi için uygun seçenekler olarak amfoterisin B, kaspofungin, vorikonazol veya itrakonazolün bir lipit formülasyonu olan amfoterisin B deoksikolatını önermektedir (6).

2.4.5. Tedavi Süresi

Enfeksiyöz bir ateş kaynağı tespit edilirse, antibiyotikler en azından spesifik enfeksiyon için belirtilen standart süre boyunca devam ettirilmelidir. (örneğin, E. coli bakteriyemisi için 14 gün); antibiyotikler ayrıca klinik olarak endike ise en azından MNS≥500 hücre/mikroL veya daha yüksek olana kadar devam etmelidir. Hiçbir kaynak tanımlanmadığında ve kültürler negatif olduğunda, antibiyotiklerin kesilmesinin zamanlaması genellikle ateşin çözülmesine ve kemik iliği iyileşmesinin açık kanıtlarına bağlıdır. Hasta en az iki gündür afebril ise, MNS≥500 hücre/mikroL ise ve sürekli bir artış eğilimi gösteriyorsa, antibiyotikler kesilebilir. Bu yaklaşım Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzlarına uygundur (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 23 Şubat 2022 tarihli ve 2022-4/47 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra yürütülmüştür.

1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışmada, 2011 Haziran-2021 Mart tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde allojenik kemik iliği nakli yapılan hematolojik maligniteli 133 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

1. On sekiz yaşından büyük olması

2. Hematolojik malignite nedenli allojenik kemik iliği trasplantasyonu yapılması

3.Bursa Uludağ Üniversitesi Kemik iliği Nakil Ünitesinde takip edilmiş olması

Çalışma dışında bırakılan hastalar şunlardır:

1. On sekiz yaşından küçük olması

2. Otolog kemik iliği trasplantasyonu yapılan hastalar

Değerlendirmeye alınan tüm hastalar için hematopoetik kök hücreler ilişkili donörden ve periferik kandan elde edildi. Tüm hastalara koşullandırma rejimi başlamadan önce santral ven kateterizasyonu yapıldı. Altta yatan primer hematolojik malignitelerine uygun olacak şekilde busulfan/siklofosfamid (Bu/Cy), toplam vücut ışınlama/siklofosfamid (TBI/Cy), fludarabin/ siklofosfamid-anti-timosit globulin (Flu/Cy-ATG) ön tedavi rejimleri kullanıldı. GVHD önlemek amacıyla tüm hastalarda ilk tercih olarak siklosporin kullanıldı.

Kök hücrelerin aşılandığı gün 0. gün olarak kabul edildi. Tüm hastalara profilaksi amacıyla trimetoprim/sülfometaksazole −8. günden 0. güne kadar,

siprofloksasin, 0. günden nötrofil engraftmanı gerçekleşene kadar, flukonazol ve asiklovir 0 ile +180 günler arasında uygulandı. Profilaksi, hastalar ateş veya diğer enfeksiyon belirtileri geliştirdiğinde ve intravenöz antibakteriyel veya antifungal tedavi aldığında kesildi.

Hastalar temel olarak, en azından engraftmana kadar, yüksek verimli partikül hava filtreli, pozitif hava basınçlı odalarda bakıldı. Tüm hastalara nötropenik diyet verildi. Ağız, göz, burun ve perianal bakımları sağlandı. Maske, eldiven ve önlük rutin olarak kullanıldı. Günde en az bir kez uygun klinik incelemeler yapıldı ve vücut ısısı günde üç kez ölçüldü. Hastanın vücut ısısı 38°C ve üzerinde ise periferden ve kataterden en az iki set kan kültürü, idrar ve mümkünse balgam kültürü alındı. Ateşli hastalarda kapsamlı bir fizik muayene yapıldı ve akciğer röntgeni çekildi.

Hastalarda aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir:

Tanı, nakil yaşı, cinsiyet, komorbidite, koşullandırma rejimi, hla uyumu, nakil kaynağı, akut gvhd gelişimi, steroid kullanımı, nötrofil giriş ve çıkış günü, nötrofil ve platelet engrafmanı, FEN gelişme süresi, amprik tedavi ve tedavi revizyonu, kültür üremeleri, radyolojik ve klinik dökümente enfeksiyonları, FEN sırasında nötrofil düzeyi, cmv dna ve galaktomannan pozitifliği incelendi.

2. İstatistiksel Analiz

Nakil yaşının normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup, analiz sonucunda normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlar için medyan (minimum – maksimum); normal dağılıma uygunluk gösterdiği durum için ise ortalama ± standart sapma değerleri ile ifade edilmiştir. İlgili değişkenin iki grup arasındaki karşılaştırmaları normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda Mann-Whitney U test ile, normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ise bağımsız örneklemler için t-testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Üç grup arasındaki karşılaştırmaları ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenleri gruplar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarında ise ki-kare, Fisher'in

kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız 2011 Haziran-2021 Mart tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde allojenik kemik iliği nakli yapılan hematolojik maligniteli 133 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların nakil sırasında temel özellikleri Tablo-2 de verilmiştir.

Tablo -2: Nakil sırasında hastaların temel özellikleri

Cinsiyet (n=133)	
• *Erkek*	86(%64,70)
• *Kadın*	47(%35,30)
Nakil Yaşı (Yıl) (n=133)	42(19 – 71)
Komorbid Hastalık (n=133)	22(%16,50)
• *DM*	4(%3)
• *HT*	7(%5,30)
• *KAH*	3(%2,30)
• *KBY*	3(%2,30)
• *Diğer*	16(%12,20)
Altta Yatan Hastalık (n=133)	
• *AML*	64(%48,10)
• *ALL*	38(%28,60)
• *Sekonder Lösemiler*	22(%16,50)
• *Aplastik Anemi*	6(%4,50)
• *Multiple Myelom*	2(%1,50)
• *KLL*	1(%0,80)
Nakil Hazırlık Rejimi (n=133)	
• *BU-CY*	104(%78,20)
• *CY-TBI*	16(%12)
• *Diğer*	13(%9,80)
HLA Uyumu (n=129)	
• *9/10*	5(%3,90)
• *10/10*	124(%96,10)

Veriler medyan (minimum – maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde hastaların %64,7'sinin erkek, %35,3'ünün ise kadın olduğu belirlendi. Hastaların medyan nakil yaşı 49 yıl idi. Hastaların %16,5'inde komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalık dağılımına göre incelendiğinde ise %3'ünde diyabetes mellitus (DM), %5,3'ünde hipertansiyon (HT), %2,3'ünde kroner arter hastalığı (KAH), %2,3'ünde kronik böbrek yetmezliği

(KBY), %12,2'sinde ise farklı komorbid hastalıklar olduğu saptandı. Tanı dağılımına göre incelendiğinde ise hastaların %48,1'inin AML, %28,6'sının ALL, %16,5'inin sekonder lösemi, %4,5'inin aplastik anemi, %1,5'inin multiple myelom (MM) ve %0,8'inin ise KLL tanısı olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte nakil rejimi olarak hastaların %78,2'sine busulfan/siklofosfamid (Bu-Cy), %12'sine toplam vücut ışınlama/siklofosfamid (Cy-TBI), ve %9,8'ine ise farklı bir rejim verilmiştir. HLA uyumuna göre değerlendirildiğinde ise 9/10 uyuma sahip hasta oranı %3,9 ve 10/10 uyum oranına sahip hasta oranı ise %96,1 idi.

Hastaların pre-engrafman dönemindeki klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-3 ve Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-3: Pre-engrafman döneminde hastaların laboratuvar özellikleri

Nötropeni Giriş Günü (n=132)	2(-6 – 7)
Nötropeni Çıkış Günü (n=123)	23,62 ± 5,82
Nötrofil Engrafmanı (n=132)	15(10:34)
Platelet Engrafmanı (n=130)	14(9:37)
CMV DNA Testi (n=133)	
• *Pozitif*	21(%15,80)
• *Negatif*	112(%84,20)
GM (n=133)	
• *Pozitif*	0(%0)
• *Negatif*	133(%100)

Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir.GM: Galaktomannan

Tablo-4: Pre-engrafman döneminde hastaların klinik özellikleri

Mukozit (n=133)	
• *Grade I - II*	38(%28,60)
• *Grade III - IV*	62(%46,60)
• *Yok*	33(%24,80)
Enterit (n=133)	
• *Grade I - II*	23(%17,30)
• *Grade III - IV*	24(%18)
• *Yok*	86(%64,70)
Akut GVHD (n=133)	
• *Var*	41(%30,90)
• *Yok*	59(%44,40)

Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir.GVHD: Graft-versus-host Hastalığı,

Hastaların medyan nötropeniye giriş süresi 2 gün, nötropeniden çıkış süresi ise ortalama 26 gün olarak hesaplandı. Ek olarak hastaların medyan nötrofil engrafman düzeyi 15 gün ve medyan platelet engrafman düzeyi ise 14 gün olarak saptandı. CMV DNA testi sonucu pozitif olan hasta oranı %15,8 iken galaktomannan testleri tüm hastalarda negatifti.

Çalışmada akut GVHD saptanan hasta oranı %30,9 du. Hastaların %25,3'ünde enterit mevcuttu. Enterit şiddetine göre değerlendirildiğinde; %17,3'ü grade I-II ve %18'i ise grade III–IV olarak belirlenmiştir. Hastaların %55,2'sinde mukozit mevcut olup mukozit şiddetine göre değerlendirildiğinde; %28,6'sı grade I-II ve %46,6'sı ise grade III–IV olarak belirlenmiştir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu gözlenen hasta bulunmamakta idi.

Hastaların %86.5'inde FEN gözlendi. FEN gözlenen hastalar içerisinde yapılan değerlendirmede, FEN atağı sırasında NEU<100/m^3 hasta oranı %87,8, nötrofil düzeyi 100–500/m^3 hasta oranı %8,7 ve nötrofil düzeyi >500/m^3 hasta oranı ise %3,5 idi. İlk ateş günü için medyan süre 6 gün, febril gün sayısı için 3 gün ve nötropeniye giriş ile ilk ateş günü arasında geçen zamana ait medyan süre ise 4 gün olarak belirlendi.

Tablo-5: FEN gelişen hastaların genel özellikleri

Febril Nötropeni (n=133)	115(%86,50)
İlk Ateş Günü (n=115)	6(1 – 13)
Febril Gün (n=115)	3(1 – 18)
Nötropeni Giriş- ilk Ateş Günü Farkı (n=115)	4(0 – 10)
Nötropeni Derecesi (n=115)	
<100 /m^3	101(%87,80)
100 – 500 /m^3	10(%8,70)
>500 /m^3	4(%3,50)

Veriler medyan (minimum – maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

FEN gelişen hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri ise Tablo-5 ve Tablo- 6'da raporlanmıştır.

FEN gelişen hastaların %19,1'inde grade I-II enterit, %18,3'ünde grade III-IV enterit gözlendi. Grade I-II mukozit %28,7'sinde, grade III-IV mukozit %50,4'ünde gözlenirken, %20,4'ünde mukozit gözlenmedi.

Hastaların %17,4'ünde viral enfeksiyon, 5 hastada ise fungal enfeksiyon geliştiği saptandı. PAAG'de infiltrasyon gözlenen hasta oranı %2,6 iken, akciğer tomografisinde invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) gözlenen hasta oranı %1,7 idi. Abdominal ultrason çekilen 1 hastada batın içi enfeksiyon saptandı.

Tablo-6: FEN gelişen hastalarda klinik ve radyolojik dökümente enfeksiyon sıklığı

Enterit	
• *Grade I-II*	22(%19,10)
• *Grade III-IV*	21(%18,30)
• *Yok*	72(%62,60)
Mukozit	
• *Grade I-II*	33(%28,70)
• *Grade III-IV*	58(%50,40)
• *Yok*	24(%20,90)
Viral Enfeksiyon	
• *Var*	20(%17,40)
• *Yok*	95(%82,60)
Fungal Enfeksiyon	
• *Var*	5(%4,30)
• *Yok*	110(%95,70)
PAAG İnfiltrasyon	
• *Var*	3(%2,60)
• *Yok*	112(%97,40)
Akc HRCT	
• *Özellik yok*	16(%13,90)
• *İPA*	3(%2,60)
• *Diğer*	3(%3,40)
• *HRCT Yok*	93(%80,90)
ABD USG	
• *USG yok*	108(%93,90)
• *Özellik yok*	6(%5,20)
• *Tifilit*	0
• *Batın İçi Enf*	1(%0,90)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-7: Fen atak kategorisi

Fen atak kategorisi (n:115)	
MTI	38 (%33)
KTI	53 (%46.2)
FUO	24 (%20,8)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir. MTİ:Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon, KTİ: Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon, FUO: Nedeni bilinmeyen ateş

FEN gelişen hastaların %20,8'inde ateş etyolojisi tanımlanamamış olup, nedeni bilinmeyen ateş olarak belirlendi. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranı % 33 iken,hastaların %46,2'sinde klinik olarak tanımlanmış enfekiyon mevcuttu.

FEN gelişen hastaların (n=115) tedavi bilgileri ise Tablo-8'de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde FEN gelişen tüm hastalara ampirik antibiyotik (ab) tedavisi başlandığı görülmektedir.

Tablo-8: FEN gelişen hastaların tedavi bilgileri

AB Kullanımı	115 (%100)
• *Piperasilin /tazobaktam*	54(%47)
• *Pip/tazo & Glikopeptid*	49(%42,60)
• *Glikopeptid*	15(%13,10)
• *Karbapenem*	3(%2,60)
• *Sefepim*	7(%6,10)
• *Anaerob ab*	10(%8,70)
• *Diğer*	3(%2,60)
Anti-viral	
• *Gansiklovir*	20(%17,40)
• *Diğer*	2(%1,70)
• *Yok*	93(%80,90)
Anti-fungal	
• *Vorikonazol*	1(%0,90)
• *Lipozomal amfoterisin -b*	2(%1,70)
• *Anidulafungin*	2(%1,70)
• *Posakonazol*	1(%0,90)
• *Kaspofungin*	1(%0,90)
• *Yok*	108(%93,90)

Veriler medyan (minimum – maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tedavi revizyonu yapılan hasta oranı %66,1 olup Tablo-9'da raporlanmıştır. Tedavi revizyon zamanına ait medyan süre değeri 8 gün idi. Hastalara yapılan tedavi revizyonları incelendiğinde, hastaların %42,6'sında karbapeneme geçildiği, %26,1'ine glikopeptid eklendiği, %9,6'sına aminoglikozid eklendiği, %17,4'üne anerob ab eklendiği, %6,1'ine anti-fungal eklendiği, %13'üne anti-viral eklendiği, %13,9'una klaritomisin eklendiği, %7.8'ine ise farklı bir tedavi revizyonu uygulandığı görüldü. Tedavi revizyonu endikasyonlarına bakıldığında antibiyotik tedavisine ateş yanıtı alınamayan hasta oranı %52,5 idi. Sepsis görülen hasta oranı %4,3 iken kültüründe üreme görülen hasta oranı ise %13 idi. Hastaların %10,4'ünde antibiyotik alerjisi görülmüş olup, gram (+) etken şüphesi ile tedavi revizyonu yapılan hasta oranı %9,6 idi. Çalışmada ampirik antibiyotik tedavisine klinik yanıtsız hasta oranının %8,7 olduğu saptandı. Takiplerinde akciğer enfeksiyonu şüphesi bulunan hasta oranı %10,4 iken, hastaların %5,2'sinde mukozit gelişimi, %8,7'sinde enterit gelişimi gözlenmiş olup, CMV enfeksiyonu gözlenen hasta oranı ise %7 idi.

Tablo-9:FEN gelişen hastalarda tedavi revizyon bilgileri

Tedavi revizyonu yapılan hasta	76(%66,10)
Tedavi revizyon günü (n=76)	8(2-17)
Tedavi Revizyonu	
• *Karbapeneme Geçildi*	49(%42.60)
• *Glikopeptid Eklendi*	30(%26,10)
• *Aminoglikozid Eklendi*	11(%9,60)
• *Anerob Eklendi*	20(%17,40)
• *Anti-Fungal Eklendi*	7(%6,10)
• *Anti-Viral Eklendi*	15(%13)
• *Klaritromisin Eklendi*	16(%13,90)
• *Diğer*	9(%7,8)
Tedavi Revizyon Endikasyonu	
• *Ateş Yanıtsız & Tekrarlayan Ateş*	60(%52,20)
• *Sepsis*	5(%4,30)
• *Kültürde Üreme*	15(%13)
• *Alerji*	12(%10,40)
• *Gram + Etken Şüphesi*	11(%9,60)
• *ARY Gelişmesi*	3(%2,60)
• *Klinik Yanıtsız*	10(%8,70)
• *Akciğer Enfeksiyonu Şüphesi*	12(%10,40)
• *Mukozit Gelişmesi*	6(%5,20)
• *Enterit Gelişmesi*	10(%8,70)
• *CMV Enfeksiyonu*	8(%7)
• *Fungal Enfeksiyon*	0
• *Diğer*	2(%1,70)

Veriler medyan (minimum – maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-10 : FEN gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında demografik ve nakil değişkenlerine yönelik karşılaştırmalar

	Febril Nötropeni				
	n	**Var**	**n**	**Yok**	**p-değeri**
Cinsiyet					
• *Erkek*	115	75(%87,20)	18	11(%12,80)	0,735[a]
• *Kadın*		40(%85,10)		7(%14,90)	
Nakil Yaşı (yıl)	115	41,09±11,37	18	39,78±10,77	0,648[c]
Komorbid Hastalık					
• *Var*	115	20(%90,90)	18	2(%9,10)	0,736[b]
• *Yok*		95(%85,60)		16(%14,40)	
Tanı					
• *AML*	115	55(%89)	18	9(%14,10)	**0,040[d]**
• *ALL*		36(%94,70)		2(%5,30)	
• *Sekonder Lösemiler*		19(%86,40)		3(%13,60)	
• *AA*		3(%50)		3(%50)	
• *MM*		1(%50)		1(%50)	
• *KLL*		1(%100)		0	
Nakil Hazırlık Rejimi					
• *BU-CY*	115	92(%88,50)	18	12(%11,50)	**0,035[d]**
• *CY-TBI*		15(%93,80)		1(%6,30)	
• *Diğer*		8(%61,50)		5(%38,50)	
Akut GVHD					
• *Var*	115	41(%100)	18	0	**0,002[d]**
• *Yok*		44(%74,60)		15(%25,40)	
Steroid Kullanımı					
• *Var*	110	50(%98)	17	1(%2)	**0,002[a]**
• *Yok*		60(%78,90)		16(%21,10)	
Enterit					
• *Grade I-II*	115	22(%95,70)	18	1(%4,30)	0,375[d]
• *Grade III-IV*		21(%87,50)		3(%12,50)	
• *Yok*		72(%83,70)		14(%16,30)	
Mukozit					
• *Grade I-II*	115	33(%86,80)	18	5(%13,20)	**0,018[a]**
• *Grade III-IV*		58(%93,50)		4(%6,50)	
• *Yok*		24(%72,70)		9(%27,30)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup, % değerler satırda yer verilen değişkenler üzerinden hesaplanmıştır a:Ki-Kare Testi, b: Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi, c: Bağımsız Örneklemler için t Testi

Tablo-10 (Devam): FEN gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında demografik ve nakil değişkenlerine yönelik karşılaştırmalar

	Febril Nötropeni				
	n	**Var**	**n**	**Yok**	**p-değeri**
Nötropeni Giriş Zamanı					
• *Nakil Öncesi*	115	4(%80)	17	1(%20)	0,060[d]
• *Nakil Günü*		12(%70,60)		5(%29,40)	
• *Nakil Sonrası*		99(%90)		11(%10)	
Nötropeni Süresi					
• *<21 gün*	115	87(%87)	17	13(%13)	>0,999[b]
• *≥21 gün*		28(%87,50)		4(%12,50)	
Nötropeni Derecesi					
• *<100/m³*	113	100(%99)	2	1(%1)	0,230[d]
• *100 – 500/m³*		9(%90)		1(%10)	
• *>500/m³*		4(%100)		0	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup, % değerler satırda yer verilen değişkenler üzerinden hesaplanmıştır
b: Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

FEN gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında demografik özelliklerin ve nakil değişkenlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo-10'da verilmiştir. Tablo incelendiğinde cinsiyete ve yaşa göre FEN görülme oranlarının farklılık göstermediği görülmektedir (p=0,735 ve p=0,648). Komorbid hastalık görülen ve komorbid hastalık görülmeyen hasta grupları arasında da FEN gelişme oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,736). Primer hastalık tanısına göre FEN gelişimi oranlarının farklılık gösterdiği saptandı (p=0,040). AML tanısı olan hastaların %89'unda FEN gelişimi gözlenmiş olup, bu oran ALL tanısı alan hastalar için %94,7, sekonder lösemiler için %86,4, aplastik anemi tanısı alan hastalar için %50 iken, multipl myelom tanısı alan 2 hastanın 1 tanesinde ve KLL tanısı alan bir hasta FEN gelişimi gözlendiği saptanmıştır. Alt grup analizler sonucunda ALL tanısı alan hastalarda FEN gelişimi gözlenme oranının aplastik anemi hastalarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Nakil hazırlık rejimine göre de FEN gelişim oranları farklılık göstermekteydi (p=0,002). BU/CY rejimi alan hastaların %88,5'inde FEN gelişirken, bu oran CY/TBI rejimi alan hastalarda %93,8 ve bu rejimlerden farklı bir rejim alan hastalarda ise %61,5 idi. Farklı nakil rejimleri uygulanan hastalara yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlerde

ise BU/CY rejimi uygulanan hastalarda FEN gelişim oranının, BU/CY ve CY/TBI dışında farklı bir rejim uygulanan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Akut GVHD gelişen hastalarda FEN gelişim oranının GVHD gözlenmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Akut GVHD tedavisi için steroid kullanılan hastalarda, steroid kullanılmayan hastalara göre FEN gelişim oranı daha yüksekti ($p=0,002$). Steroid verilen hastaların %98 inde FEN gelişimi gözlenirken, steroid verilmeyen hasta grubunda bu oran %78,9 idi. Grade I-II ve grade III-IV diare gözlenen hastalar ve diare gözlenmeyen hasta grupları arasında FEN gelişim oranlarının farklılık göstermediği saptandı ($p=0,375$). Buna karşın grade I-II ve grade III-IV mukozit gözlenen hastalar ve mukozit gözlenmeyen hasta grupları arasında FEN gelişim oranları farklılık göstermekteydi ($p=0,018$). Alt grup analizlerde Grade III-IV hastalarda mukozit geçirmeyen hastalara göre FEN geçirme oranının daha yüksek olduğu belirlenirken ($p<0,05$); grade I-II ve grade III-IV hastalar arasında ve grade I-II hastalar ile mukozit geçirmeyen hastalar arasında FEN geçirme oranlarının farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $p>0,05$ ve $p>0,05$). Nötropeni giriş zamanına, nötropeni süresine ve nötropeni derecesine göre hastalarda FEN gelişim oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,060$, $p>0,999$, $p=0,230$).

Kan kültüründe üreme görülmesi ile hastaların demografik özelliklerinin ve nakil değişkenlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo-11 ve Tablo-12'de verilmiştir. İlgili tablolarda üreme gözlenen kültür sayısı dikkate alınarak analizler geçekleştirilmiş ve sonuçlar raporlanmıştır.

Tablo-11: Kan kültüründe üreme görülmesi ile hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları arasındaki ilişki

	Üreme yok (n=88)	**Gram + (n=15)**	**Gram – (n=12)**	**p-değeri**
Cinsiyet				
• *Kadın*	32(%68,10)	6(%12,80)	9(%19,10)	**0,008[a]**
• *Erkek*	74(%86)	9(%10,50)	3(%3,50)	
Nakil Yaşı (yıl)	42(19 – 71)	40(22 – 53)	41(22 – 62)	0,699[e]
Komorbid Hastalık				
• *Var*	17(%77,30)	1(%4,50)	4(%18,20)	0,218[d]
• *Yok*	89(%80,20)	14(%12,60)	8(%7,20)	
DM				
• *Var*	2(%50)	0	2(%50)	0,056[d]
• *Yok*	104(%80,60)	15(%11,60)	10(%7,80)	
HT				
• *Var*	2(%28,60)	2(%28,60)	3(%42,90)	**0,003[d]**
• *Yok*	104(%82,50)	13(%10,30)	9(%7,10)	
KAH				
• *Var*	3(%100)	0	0	>0,999[d]
• *Yok*	103(%79,20)	15(%11,50)	12(%9,20)	
KBY				
• *Var*	3(%100)	0	0	>0,999[d]
• *Yok*	103(%79,20)	15(%11,50)	12(%9,20)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup, % değerler satırda yer verilen değişkenler üzerinden hesaplanmıştır
a:Ki-Kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi, e:Kruskal-Wallis Testi

Cinsiyet ve yaşa göre kan kültüründe üreme görülme oranlarının farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,008 ve p=0,699). Alt grup analizler kapsamında yürütülen analizler sonucunda ise kadınlarda gram negatif bakteri üreme oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlenirken (p<0,05), gram pozitif bakteri üreme oranlarının ise cinsiyete göre farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). Bununla birlikte erkeklerde kültürde üreme görülmeme oranının ise kadınlara göre daha yüksek olduğu saptandı (p<0,05). Komorbid hastalık gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında kültürde üreme oranlarının farklılık göstermediği belirlendi (p=0,218). Ancak hipertansiyon öyküsü bulunan ve hipertansiyon öyküsü gözlenmeyen hastalar arasında ise kültürde üreme oranlarının farklılık gösterdiği saptandı (p=0,003). Alt grup analizlerde hipertansiyon gözlenen hasta grubunda gram negatif bakteri

üreme oranının hipertansiyon gözlenmeyen gruba göre daha yüksek olduğu belirlenirken (p<0,05), gram pozitif bakteri üreme oranlarının ise hastada hipertansiyon öyküsü bulunma durumuna göre farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). Bununla birlikte hipertansiyon öyküsü bulunmayan grupta kültürde üreme görülmeme oranının ise yüksek olduğu saptandı (p<0,05).

Tablo-12: Kan kültüründe üreme görülmesi ile hastaların nakil değişkenleri arasındaki ilişki

	Üreme yok (n=88)	**Gram + (n=15)**	**Gram – (n=12)**	**p-değeri**
Tanı				
• *AML*	50(%78,10)	8(%12,50)	6(%9,40)	0,977[d]
• *ALL*	30(%78,90)	4(%10,50)	4(%10,50)	
• *Sekonder Lösemiler*	18(81,80)	3(%13,60)	1(%4,50)	
• *Aplastik Anemi*	5(%83,30)	0	1(%16,70)	
• *Multiple Myelom*	2(%100)	0	0	
• *KLL*	1(%100)	0	0	
Akut GVHD				
• *Var*	34(%82,90)	6(%16,70)	1(%2,80)	0,557[d]
• *Yok*	45(%76,30)	7(%11,90)	7(%11,90)	
Steroid Kullanımı				
• *Var*	42(%82,40)	7(%13,70)	2(%3,90)	0,198[a]
• *Yok*	61(%80,30)	6(%7,90)	9(%11,80)	
Enterit				
• *Grade I-II*	19(%82,60)	3(%13)	1(%4,30)	0,741[d]
• *Grade III-IV*	21(%87,50)	1(%4,20)	2(%8,30)	
• *Yok*	66(%76,70)	11(%12,80)	9(%10,50)	
Mukozit				
• *Grade I-II*	25(%65,80)	8(%21,10)	5(%13,20)	0,099[d]
• *Grade III-IV*	52(%83,90)	6(%9,70)	4(%6,50)	
• *Yok*	29(%87,90)	1(%3)	3(%9,10)	
Nötropeni Süresi				
• *<21 gün*	82(%82)	10(%10)	8(%8)	0,397[d]
• *≥21 gün*	23(%71,90)	5(%15,60)	4(%12,50)	
Nötropeni Derecesi				
• *<100 /mm³*	79(%78,20)	11(%10,90)	11(%10,90)	0,199[d]
• *100 – 500 /mm³*	7(%70)	2(%20)	1(%10)	
• *>500 /mm³*	2(%50)	2(%50)	0	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup, % değerler satırda yer verilen değişkenler üzerinden hesaplanmıştır a:Ki-Kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Altta yatan primer hastalığa göre kültürme üreme oranları arasında farklılık yoktu (p=0,977). Akut GVHD ve buna bağlı steroid kullanımının da kültürde üreme oranlarını etkilemediği saptandı (p=0,557,p=0,198). Enterit ve mukozitinde gözlenmesinin de kültürde üreme oranlarını farklılaştırmadığı görüldü (sırasıyla p=0,741 ve p=0,099). Nötropeni derecesine ve nötropeni süresine göre de kültürde üreme oranlarının farklılık göstermediği saptanmış olup (sırasıyla p=0,199ve p=0,397),

Katater kültüründe üreme görülmesi ile hastaların demografik özelliklerinin ve nakil değişkenlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo-13'de verilmiştir. İlgili tabloda üreme gözlenen kültür sayısı dikkate alınarak analizler geçekleştirilmiş ve sonuçlar raporlanmıştır.

Tablo-13: Katater kültüründe üreme görülmesi ile hastaların demografik özellikleri ve nakil değişkenleri arasındaki ilişki

	Üreme yok (n=114)	**Gram + (n=12)**	**Gram – (n=7)**	**p-değeri**
Cinsiyet				
• *Kadın*	39(%83)	4(%8,50)	4(%8,50)	0,495[d]
• *Erkek*	75(%87,20)	8(%9,30)	3(%3,50)	
Nakil Yaşı (yıl)	42(19 -71)	44(22 – 55)	50(28 – 62)	0,217[e]
Komorbid Hastalık				
• *Var*	19(%86,40)	1(%4,50)	2(%9,10)	0,458[d]
• *Yok*	95(%85,60)	11(%9,90)	5(%4,50)	
DM				
• *Var*	3(%75)	0	1(%25)	0,233[d]
• *Yok*	111(%86)	12(%9,30)	6(%4,70)	
HT				
• *Var*	4(%57,10)	1(%14,30)	2(%28,60)	**0,035[d]**
• *Yok*	110(%87,30)	11(%8,70)	5(%4)	
KAH				
• *Var*	3(%100)	0	0	>0,999[d]
• *Yok*	111(%85,40)	12(%9,20)	7(%5,40)	
KBY				
• *Var*	3(%100)	0	0	>0,999[d]
• *Yok*	111(%85,40)	12(%9,20)	7(%5,40)	

Tablo-13 (Devam): Katater kültüründe üreme görülmesi ile hastaların demografik özelliklerinin ve nakil değişkenleri arasındaki ilişki

	Üreme yok (n=114)	Gram + (n=12)	Gram – (n=7)	p-değeri[d]
Tanı				
• *AML*	54(%84,40)	5(%7,80)	5(%7,80)	0,331
• *ALL*	35(%92,10)	1(%2,60)	2(%5,30)	
• *Sekonder Lösemiler*	17(%77,30)	5(%22,70)	0	
• *Aplastik Anemi*	5(%83,30)	1(%16,70)	0	
• *Multiple Myelom*	2(%100)	0	0	
• *KLL*	1(%100)	0	0	
Akut GVHD				
• *Var*	38(%92,60)	3(%8,30)	0	0,690
• *Yok*	48(%81,40)	6(%10,20)	5(%8,50)	
Steroid Kullanımı				
• *Var*	47(%92,20)	4(%7,80)	0	0,058
• *Yok*	61(%80,30)	8(%10,50)	7(%9,20)	
Enterit				
• *Grade I-II*	19(%82,60)	3(%13)	1(%4,30)	0,951
• *Grade III-IV*	21(%87,50)	2(%8,30)	1(%4,20)	
• *Yok*	74(%86)	7(%8,10)	5(%5,80)	
Mukozit				
• *Grade I-II*	32(%84,20)	5(%13,20)	1(%2,60)	0,794
• *Grade III-IV*	53(%85,50)	5(%8,10)	4(%6,50)	
• *Yok*	29(%87,90)	2(%6,10)	2(%6,10)	
Nötropeni Süresi				
• *<21 gün*	86(%86)	8(%8)	6(%6)	0,670
• *≥21 gün*	27(%84,40)	4(%12,50)	1(%3,10)	
Nötropeni Derecesi				
• *<100/mm³*	84(%83,20)	10(%9,90)	7(%6,90)	0,763
• *100 – 500/mm³*	8(%80)	2(%20)	0	
• *>500/mm³*	4(%100)	0	0	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup, % değerler satırda yer verilen değişkenler üzerinden hesaplanmıştır a:Ki-Kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi, e:Kruskal-Wallis Testi

Cinsiyet ve yaşa göre kan kültüründe üreme görülme oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,495 ve p=0,217). Komorbid hastalık gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında katater kültüründe üreme oranlarının farklılık göstermediği belirlendi (p=0,458). Ancak hipertansiyon öyküsü bulunan ve hipertansiyon öyküsü gözlenmeyen hastalar arasında ise kültürde üreme oranlarının farklılık gösterdiği saptandı (p=0,035). Alt grup

analizlerde hipertansiyon gözlenen hasta grubunda gram negatif bakteri üreme oranının hipertansiyon gözlenmeyen gruba göre daha yüksek olduğu belirlenirken (p<0,05), gram pozitif bakteri üreme oranlarının ise hastada hipertansiyon öyküsü bulunma durumuna göre farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). Bununla birlikte hipertansiyon öyküsü bulunmayan grupta kültürde üreme görülmeme oranının ise yüksek olduğu saptandı (p<0,05). Nötropeni derecesine ve nötropeni süresine göre de kültürde üreme oranlarının farklılık göstermediği saptandı. (sırasıyla p=0,763ve p=0,670)

FEN gelişen hastaların kültürlerinin (kan/idrar/balgam/katater/yara) mikrobiyolojik olarak dağılımı Tablo-14'de verilmiştir.

Tablo-14: FEN gelişen hastaların kültürlerinin değerlendirilmesi ve mikrobiyolojik olarak dağılımı

	Kan (n=370)	**İdrar (n=320)**	**Balgam (n=54)**	**Katater (n=410)**	**Yara (n=5)**
Gram (+)	22(%5.90)	-	3(%5.50)	21(%5.10)	-
• *CoNS (MSS+)*	16	-	-	11	-
• *CoNS (MRS+)*	6	-	-	9	-
• *Enterekok*	-	-	3	-	-
• *VRE*	-	-	-	1	-
Gram (-)	15(%4.00)	13(%4.00)	3(%5.50)	9(%2.20)	1(%20.00)
• *E. Coli*	9	6	-	4	-
• *Klebsiella*	2	2	2	1	1
• *ESBL + E. Coli*	2	2	-	2	-
• *ESBL+ Klebsiella*	2	3	-	2	-
• *Pseudomonas Aeruginosa*	-	-	1	-	-
Üreme Yok	333(%90,10)	307(%96,00)	48 (%89.00)	645(%95.60)	4(%80.00)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

FEN esnasında alınan tüm kan kültürlerinde mikroorganizma üreme oranı %9,9 olup bunlardan %59,4'ü gram pozitif enfeksiyon, %40,5'i gram negatif enfeksiyon olarak belirlendi. Gram pozitiflerin %72,7'si metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), %27,2 metisilin dirençli KNS olarak tespit edildi. Gram negatif etkenlenlerden ise Escherichia coli % 60 ile ilk sırada olup sonrasında, %13,3 Klebsiella spp. %13,3 ESBL+ Escherichia coli, %13,3 ESBL+ Kleibsella olarak tespit edildi.

Tüm idrar kültürlerinde üreme oranı %4 ve bunun tamamı gram negatif etkendi. En sık olarak ise %46 Escherichia coli üremesini sırasıyla %23 ESBL+ Kleibsella %15,3 ESBL+ Escherichia coli, ve %15,3 Klebsiella spp üremesi izledi

Tüm balgam kültürlerinde üreme görülme oranı %11 olup ,gram pozitif ve gram negatif etken görülme oranı eşit ve %50 idi.Gram pozitiflerin tamamında Enterococcus spp. etken iken gram negatiflerin %60'ı Klebsiella spp., %30 Pseudomonas spp. olarak tespit edildi .

Tüm katater kültürlerinde üreme görülme oranı %7,3 olup bunların %5,1'i gram pozitif, %2,2'si gram negatifti. Gram pozitif etkenlerin %52,3'ü metisilin duyarlı KNS, %42,8'i metisilin dirençli KNS, %4,7'si Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) olarak bulundu. Gram negatif etkenlerin %44,4'ü Escherichia coli, %22,2 ESBL+ Escherichia coli ve yine %22,2 ESBL+ Kleibsella olup %11,1'i Klebsiella spp. olarak saptandı.

Yalnızca 5 adet yara kültürü alınmış olup bunların sadece birinde Klebsiella spp. üremesi saptanmıştır.

Kültürlerin üreme durumlarının yıllara göre karşılaştırılması Tablo-15'de verilmiştir. İstatistiksel analizler için kan ve katater kültürlerinin sayı olarak yeterli olması nedeni ile tabloda bu kültürlere ait sonuçlar raporlanmış olup, analizler kültürde üreme olan hastalar üzerinden yapılmış ve üreme sayıları dikkate alınmıştır.

Tablo-15: Kan ve katater kültürlerine ait üreme durumlarının yıllara göre karşılaştırılması

Kan Kültürü	**2011 – 2016 (n=21)**	**2017 – 2021 (n=16)**	**p-değeri**
Gram (+)	13(%61,90)	9(%56,30)	0,729[a]
Gram (-)	8(%38,10)	7(%43,80)	
Katater Kültürü	**2011 – 2016 (n=5)**	**2017 – 2021 (n=24)**	**p-değeri**
Gram (+)	4(%80)	17(%70,80)	>0,999[b]
Gram (-)	1(%20)	7(%29,20)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir. a:Ki-Kare Testi, b: Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Tablo-15 incelendiğinde 2011–2016 dönemi ile 2017–2021 dönemi arasında kan ve katater kültürlerine ait üreme sonuçlarının farklılık göstermediği görülmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Allo-HKHT sonrası enfeksiyonlar nakil öncesi başlanan profilaktik antibiyotiklere rağmen, mortalite ve morbiditenin en sık ve en önemli nedenidir. Ateş, bu hasta popülasyonunda her zaman enfeksiyonu göstermemesine rağmen, uygun bir immün yanıt oluşturamadıkları için enfeksiyonun tek belirtisi olabilir (9).

Febril nötropeni, hematopoetik kök hücre transplantasyonlarının yaklaşık %60-90'ının seyrini zorlaştırmaktadır. FEN atağının yönetilmesinde, hasta özelliklerini ve risk faktörlerini bilmek tedavi etkinliğini artırarak mortaliteyi azaltmak açısından önemli rol oynar (5,73).

Bu çalışmada, 2011 Haziran-2021 Mart tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde allojenik kemik iliği nakli yapılan hematolojik maligniteli hastaların nakil sonrası erken dönemde gelişen febril nötropeni ataklarının klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Hematolojik kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktör nötropenidir. Mutlak nötrofil sayısı 500/m^3'ün altında enfeksiyon oranı belirgin artmakta olup, 100/m^3'ün altında ise enfeksiyon hemen hemen tüm hastalarda ortaya çıkmaktadır. FEN hastalarında nötropeni süresi ile prognoz ilişkili olup 7 günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyidir. Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişme riski neredeyse %100'dür (74,75).

Çalışmamıza dahil edilen 133 hastanın 115'inde (%86,5) febril nötropeni gözlendi. Febril nötropeni gözlenen hastalar içerisinde yapılan değerlendirmede, FEN atağı sırasında NEU<100/m^3 hasta oranı %87,8 ve uzamış nötropeni tespit edilen (≥21 gün) hastaların oranı ise %24,3 olup nötropeni süresine ve derinliğine göre FEN gelişim oranlarının farklılık göstermediği saptandı.

FEN riski sadece nötropeni derecesi ve süresi ile ilişkili olmayıp, yaş (>65 yaş), kadın cinsiyet, eşlik eden komorbid hastalıklar gibi pek çok risk

faktörü ile ilişkilendirilmiştir (45). Hastalarımızın %64,7'si erkek, %35,3'ü kadın olup, medyan nakil yaşı 49 yıl idi. Hastaların %16,5'inde komorbid hastalık mevcuttu. Çalışmamızda FEN görülme oranları cinsiyet, yaş ve komorbid hastalık durumuna göre de farklılık göstermemekteydi. Radfar ve arkadaşlarının HKHT öncesi var olan DM tanısısının transplantasyon sonuçlarına etkisini araştırdığı çalışmasında, önceden var olan DM'nin ateşli nötropenik atak gelişimini etkilemediği, ancak genel sağ kalım üzerine olumsuz etkisi olduğunu ortaya koymuştur (76).

Primer hastalık tanısı ve verilen kemoterapi rejiminin tipi, dozu ve süresi de tedavi süresince FEN gelişip gelişmeyeceğini etkileyen önemli faktörlerdendir (46). Antineoplastik ajanlar konağın hücresel, fiziksel ve immun bariyerini tahrip etmektedir. Çalışmamızda AML tanılı hastaların %89'unda FEN gelişimi gözlenmiş olup, bu oran ALL de %94,7, sekonder lösemiler için %86,4, aplastik anemi için %50 iken, multipl myelom tanısı olan 2 hastanın 1 tanesinde ve KLL tanısı olan bir hastada FEN gelişimi gözlendi. Primer hastalık tanısına göre FEN gelişimi oranlarının anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,040$). Özellikle ALL tanısı alan hastalarda FEN gelişimi gözlenme oranının aplastik anemi hastalarına göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Standart rejimlerin çoğunda FEN gelişim riski %10'dan azdır. Ancak orta ve yüksek riskli rejimlerde risk oranı sırasıyla %10-20 ve %20'den fazladır. Çalışmamızda nakil rejimine göre de FEN gelişim oranları farklılık göstermekteydi ($p=0,002$). BU/CY rejimi alan hastaların %88,5'inde FEN gelişirken, bu oran CY/TBI rejimi alan hastalarda %93,8 ve bu rejimlerden farklı bir rejim alan hastalarda ise %61,5 idi. Farklı nakil rejimleri uygulanan hastalara yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlerde ise BU/CY rejimi uygulanan hastalarda FEN gelişim oranının, BU/CY ve CY/TBI dışında farklı bir rejim uygulanan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Çalışmamızda nakil öncesi kemoterapi ile febril nötropeni gelişimi arasındaki medyan süre 6 gün olarak saptanmıştır. Ko H. F. ve arkadaşlarının kemoterapi sonrası febril nötropeni ile acile başvuran hastalarda yaptığı çalışmada bu sürenin ortalama 12 gün olduğu görülmektedir. Literatürde ise

uygulanan kemoterapi rejimi ile değişmekle beraber 8-14 gün arasında nötropeni geliştiği bildirilmektedir ve enfeksiyonlar için en riskli dönem olarak kabul edilmektedir (77).

Mukoyama ve arkadaşlarının kemoterapi sonrası febril nötropeniye giren AML hastalarının başlangıç antibiyoterapisine yanıtın değerlendirildiği çalışmasında ateş yanıt süresi medyan değeri 7 gün olarak hesaplanmıştır (78). Rajendranath ve arkadaşlarının yüksek riskli nötropeni hastalarını incelendiği bir çalışmada ise ateş yanıtının medyan süresi 7 gün olduğu gözlenmiştir (79). Wong ve arkadaşlarının yapmış olduğu hematolojik malignite ile solid organ tümörü olan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ateş yanıt süresi medyan değeri 3 gün olarak hesaplanmıştır (80). Yine Çelebi ve arkadaşlarının allojenik ve otolog periferik kan kök hücre naklinde ateşli nötropeni ataklarını değerlendirildiği çalışmada ateşli febril gün medyan süresi 2 gün olarak bulunmuştur (5). Benzer olarak bizim çalışmamızda da febril gün ortalaması 3 gün olarak bulunmuştur. Kısa süreli ateş görülmesi, nötropeni süresinin kısaltılması ve ampirik antibiyotik tedavisinin derhal başlatılması ile ilişkilendirilebilir.

Akut greft-versus-host hastalığı (GVHD), allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkar ve donör immün hücrelerin konakçı dokulara karşı reaksiyonudur. Allojenik HCT sonrası akut GVHD'nin kesin insidansı bilinmemektedir. Genotipik olarak insan lökosit antijeni (HLA) ile özdeş bir kardeşten allojenik HCT olan hastalarda bildirilen insidans oranları yüzde 9 ila 50 arasında değişmektedir (81–83). GVHD gelişimi ve GVHD tedavisinde yüksek doz steroid kullanımı, gecikmiş immünolojik iyileşme ve uzun süreli immün yetmezlik ile ilişkilidir (84,85). Hastalarımızın %30,9'unda akut GVHD gelişmiş olup bu hastaların tamamında FEN gelişirken, GVHD gözlenmeyen hasta grubunda ise FEN gelişen hasta oranı %74,6'idi. Akut GVHD hastalarında FEN gelişim oranının GVHD gözlenmeyen hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

GVHD için steroid tedavisine duyulan ihtiyaç, enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür (86). Çalışmamızda Akut GVHD tedavisi için steroid kullanımının FEN gelişimi riskini anlamlı olarak arttırdığı ($p=0,002$), steroid

kullanan hastaların %98'inde FEN gelişimi gözlenirken, steroid kullanmayan hasta grubunda bu oranın %78,9 olduğu görüldü. Facchini ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışma, şiddetli akut GVHD tedavisi için prednizon veya metilprednizolon kullanımının, bakteriyel enfeksiyon gelişimi için en güçlü risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (87).

Hematolojik maligniteli hastaların tedavisi sırasında uygulanan radyoterapi ya da kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak genellikle mukozit gelişmektedir. Mukozal bariyer hasarı özellikle nötropenik hastalarda febril nötropeni gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Offidanni ve ark.nın HKHN yapılan hastalarda yaptıkları çalışmasında ise evre II-IV mukozit varlığının enfeksiyöz komplikasyonları ciddi ölçüde arttırdığı bildirilmektedir (88). Bizim çalışmamızda da grade I-II ve grade III-IV mukozit gözlenen hastalar ve mukozit gözlenmeyen hasta grupları arasında FEN gelişim oranları farklılık göstermekteydi ($p=0,018$). Grade III-IV mukoziti olan hastalarda mukozit olmayan hastalara göre FEN oranının daha yüksek olduğu belirlenirken ($p<0,05$); grade I-II hastalar ile mukozit geçirmeyen hastalar arasında FEN geçirme oranlarının farklılık göstermediği saptandı. Bu nedenle HKHT yapılan hastaların orofarengeal muayenesi sık sık yapılmalı ve olası bir enfeksiyon tablosunun olduğu durumlarda enfeksiyon odağı olabileceği unutulmamalıdır.

CMV enfeksiyonları başarısız transplantasyonun sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Profilaksi ve ampirik tedavinin başarısı sonucunda bu virüse bağlı enfeksiyonlar allo-HKHT sonrası geç evrelere ertelenmiştir (37). CMV DNA'sının ölçülebilmesini sağlayan PCR'nin rutin kullanımı, CMV viremisinin daha erken tespit edilmesini mümkün kılmıştır (13). Çalışmamızda hastaların %15,8'inde CMV DNA pozitifliği saptanmıştır. Allojenik alıcılarda invaziv aspergilloz insidansı %3,6 ile %28 arasında değişmektedir (89–91). Çalışmamızda akciğer tomografisi ile ispatlanmış invaziv pulmoner aspergilloz görülme oranı %2,6 olup litaratüre göre düşük bulunmuştur. Spor inhalasyonu aspergillus enfeksiyonunun bulaş yolu olduğundan, hastalarımızın HEPA filtreli odalarda korunuyor olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (92).

Gelişmiş laboratuar imkânları ve görüntüleme tekniklerine rağmen FEN ataklarının ancak belli bir kısmında enfeksiyon odağı ya da mikrobiyolojik

etken tespit edilmekte olup odağı saptanamayan enfeksiyonlar nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirilir. Bu nedenle FEN atakları mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak 3 grupta incelenir. Yapılan çalışmalarda MTİ %14-47, KTİ %7-27 ve FUO %34-57 sıklığında bildirilmiştir (93,94). Ülkemizde Gençer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KTİ %14, MTİ %34 bulunurken (95), Demirel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KTİ %36 olarak tespit edilmiştir (96). Girmenia ve arkadaşlarının 1118 allojenik HKHT alıcısında yapmış olduğu çalışmada ise %35,3 oranında nedeni bilinmeyen ateş tespit edilmiştir (97). Çalışmamızda tüm FEN ataklarının %33'nde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %46,2'sinde klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon vardı. Atakların %20,8'inde klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik yöntemlerle odak saptanamadı. Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalara göre daha fazla klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ateş odağı ve daha az nedeni bilinmeyen ateş görülmesi, merkezimizin etyolojiyi aydınlatmak için imkanlarının daha ulaşılabilir olmasının etkisi olarak düşünülebilir. Tanı için harcanan efor arttıkça, ateş etyolojisinin daha sık aydınlatıldığı görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları bu hasta grubunun yakın izlemi ve tanı yöntemlerinin doğru zamanlarda uygulanması ile enfeksiyon odaklarının yüksek oranda tanımlanabileceğinin önemini vurgulamaktadır. Benzer olarak Halder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FEN'de odak saptanamayan hastaların oranı %15,3 ile sınırlı kaldığı görülmüştür (98).

Etkin bir FEN yönetimi için ataklar esnasında enfeksiyona neden olabilecek etken dağılımının yakından takip edilmesi gerekmektedir. Zaman içinde baskın mikroorganizmaların epidemiyolojisi önemli ölçüde değişmiştir; 1960'lar ve 1970'ler boyunca, gram-negatif patojenler ön planda iken, 1980'lerden itibaren bu eğilim gram-pozitif bakterilere doğru kaymıştır (54,99). Muhtemelen bu değişikliğin intravenöz kateterlerin daha sık kullanımının ve gram-negatif bakterileri hedef alan antimikrobiyal profilaksinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birkaç merkez, gram-negatif bakterileri önde gelen patojen olarak bildirdiler (52,100). Florokinolon profilaksisinin nötropeni

sırasında gram-negatif enfeksiyon oranlarını azalttığı kanıtlanmış olsa da , florokinolona dirençli ve genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üreten gram-negatif bakterilere bağlı artan enfeksiyon oranları endişe vericidir. Bu epidemiyolojik eğilimlerin, ampirik antibiyotik tedavisini seçerken dikkate alınması oldukça önemlidir çünkü yetersiz spektrumlu antibiyotik seçimi, artan mortalite ile ilişkilidir (101–103).

Kan dolaşımı enfeksiyonları dolaşım sisteminin patojenik mikroorganizmalar tarafından istila edilmesinin neden olduğu ciddi bir sistemik bulaşıcı hastalık türüdür ve insidansı, tüm HKHT alıcılarında %22 ila %55,8 arasında değişmektedir. Literatüre göre, kan dolaşım enfeksiyonlarının ortaya çıkması, allo-HKHT sonrası erken ölümler için büyük bir risk faktörüdür. Özellikle preengraftment fazında risk en yüksektir. Bununla birlikte, greft-versus-host hastalığı (GVHD), santral venöz kateterlerin kullanılması ve altta yatan hematolojik hastalığın nüksetmesi gibi faktörlerle ilişkilidir (104–106). Bu nedenle, allo-HKHT hastalarında kan dolaşımının patojenlerinin dağılımı ve yaygınlığının değerlendirilmesi, risk faktörlerinin incelenmesi, enfeksiyonlarin önlenmesi ve kontrolü için tedavinin seyrine rehberlik edebilir. Bizim çalışmamızda hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları ile periferal ve kataterden alınan kan kültürlerinde üreme ilişkisi incelendiğinde, kadınlarda periferden alınan kan kültüründe gram negatif bakteri üreme oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$), bununla birlikte her iki grupta hipertansiyon öyküsü bulunan hastalarda gram negatif bakteri üreme oranının hipertansiyon gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak nakil yaşı, primer hastalık tanısı, akut gvhd ve steroid kullanımı ile kültürde üreme arasında ilişki saptanamadı. Girmenia ve arkadaşlarının 1118 allojenik HKHT alıcısında gram negatif bakteriyemi için risk faktörlerini değerlendirdiği İtalyan prospektif çok merkezli araştırmasında, cinsiyet ve komorbid hastalık ile ilişki bulunamamış olup, akut lösemi tanısının, HLA uyumsuz donörden (ilişkili veya ilgisiz) ve kordon kanından nakilin, daha yaşlı alıcı ve uzamış nötropeninin, allo-HKHT'de gram negatif bakteriyemi için bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (97). Bizim çalışmamızda

tüm hastalarda HLA uyumlu donörden ve periferik kandan nakil gerçekleştirilmiş olup bu açıdan karşılaştırma yapılamamıştır.

Mukozit mevcudiyeti gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar açısından önemli risk faktörlerinden biridir (107). Safia ve arkadaşlarının kemoterapi ilişkili FEN hastalarının klinik, mikrobiyolojik ve terapötik özelliklerinin incelediği bir çalışmada mukozit görülme oranı %50 olarak saptandı (108). Aguilar-Guisada ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir İspanyol araştırmada da mukozit oranı %36 idi (109). Bizim çalışmamızda ise FEN ataklarının %50'sinde grade III-IV mukozit saptandı. Ancak mukozit ile kültürde üreme ve bakteriyemi arasında ilişkili bulunamadı. Buna rağmen uygun ağız bakımı ile mukozit sıklığının azaltılmasının, gram pozitif bakterilerin neden olduğu FEN ataklarını önleyebileceği unutulmamalıdır.

Kan dolaşımı infeksiyonu gelişimi için nötropeni süresi ve derinliğinin en önemli risk faktörlerinden biri olduğu yıllardır bilinmektedir. Nötrofil düzeyinin 0-100/mm3 arasında olduğu ve 10 günden uzun süren derin nötropeni durumunda enfeksiyon ve bakteriyemi sıklığı oldukça yükselmektedir (110). Ülkemizde 164 FEN vakası ile yapılan bir çalışmada başlangıçta derin nötropeni olan grupta bakteriyemi oranı anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (111). Nötropeni süresinin bakteriyemi riskini arttırdığı bilinmesine rağmen çalışmamızda uzamış nötropeninin (≥21 gün) ve nötropeni derinliğinin bakteriyemi ile ilişkisi görülememiştir.

Çalışmamızda febril nötropeni görülen hastalarda periferden alınan kan kültürlerinde üreme görülme oranı %23,4, kataterden alınan kan kültürlerinde ise %16,5 saptanmıştır. Periferal venden alınan kan kültüründe tespit edilen bakterilerin %59,4'ü gram pozitif, %40,5'i gram negatif, kateterden alınan kan kültüründe ise gram pozitif %70, gram negatif %30 olarak bulunmuştur. GP etkenlerin mevcut olan üstünlüğü ampirik antibiyotik seçiminde gram pozitiflere yönelik tedavinin önemine işaret etmektedir. Nitekim FEN görülen hastalarımızın %42,6'sına kombine tedavide, %13,1'ine monoterapide glikopeptid antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Hastaların %26.1'ine ise takiplerinde GP enfeksiyon şüphesi olması veya kültürlerinde GP üreme görülmesi üzerine glikopeptid antibiyotik eklenmiştir.

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), nötropenik hastalarda %5-60 ulaşan önemli bir kan kültürü enfeksiyonu nedenidir (112). Çalışmamızda literatüre uygun olarak KNS periferik ve kataterden alınan kan kültürlerinde sırasıyla %59,4 ve %66,6 oranında görülmüştür. Tüm hastalarımıza santral ven kateterizasyonu uygulanmış olup, kater kullanımının cilt florasında baskın olan GP mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olarak bu etkenlere bağlı bakteriyemilerin artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. KNS türlerinde metisilin direnci ise sırası ile %27,2 ve %42,8 olarak görülmüştür.

Çalışmamızda belirlenen GN mikroorganizmaların dağılımına bakıldığında ise periferik kan kültüründe %73,3 Escherichia coli, %26,7 Klebsiella spp., katater kültüründe %66,6 Escherichia coli, %33,3 Klebsiella spp., idrar kültürlerinde ise %8,6 üreme saptanmış olup tümü gram negatif bakteri ve en sık E.coli üremesi görülmüştür.

Periferik ve katater kan kültürlerinden izole edilen GN bakteriler GSBL üretimi açısından değerlendirildiğinde ise sırasıyla E.coli kökenlerinde %18,1 ve %33,3 oranında GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Yine klebsiella için GSBL pozitifliği sırasıyla %50 ve %66,6 olarak bulunmuştur. Bu direnç paterni karbapenemlere olan ihtiyacın ve karbapenem duyarlılığının sürveyansının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Piukovics ve ark. yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak GP bakterileri %67,6 oranında en sık izole edilen mikroorganizma olarak belirlemişlerdir. GP bakterilerin dağılımına bakıldığında ise yine çalışmamıza paralel olarak KNS türleri %65 oranında ilk sırada yer almıştır. GN bakteriler ise aynı çalışmada %32 oranında bulunmuş olup %52 oranla E.coli ilk sırayı alarak çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak değerlendirilmiştir (113). Weisser ve arkadaşlarının HKHN'de nötropeni sırasında kan dolaşımı enfeksiyonlarını incelediği Avrupa çok merkezli çalışmasında kan kültürlerinde %63,9 gram pozitif bakteriler olup en sık KNS türleri izole edilirken, %32,1 gram negatif bakteriler ve en sık Escherichia coli üremesi görülmüştür (114).

Önceki çalışmalar kan dolaşım enfeksiyonuna neden olan patojenleri incelediğinde GP bakterilerin, GN basillere üstün geldiğini, KNS ve E.coli'nin

en yaygın izole edilen etken olduğunu göstermiştir (112). Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda febril nötropeni esnasında alınan kan kültürlerinde gram-pozitiften gram-negatif baskınlığına geçiş bildirmişlerdir (115,116). Baskaran ve ark. yaptıkları çalışmada GN mikroorganizmaları %60,3 oranında daha yüksek tespit etmişlerdir (117). Chen CY ve ark. gram negatifleri %57, gram pozitifleri %32 (118), Lee ve ark. (89) yaptıkları çalışmada kan kültürlerinin %53,9'ünde GN ve %46,1'inde GP mikroorganizma izole etmişlerdir (119).

Girmenia ve arkadaşlarının HKHN sonrası febril nötropenili hastalarda çok uluslu bir sürveyans sisteminden elde edilen verilerle yapmış olduğu çalışmada gram-negatif bakterilerde bir artış gösterirken, gram-pozitif KSE insidansının azaldığını tespit etmiştir. Gram-pozitif patojenlerin insidansındaki azalmayı büyük ölçüde, KNS'nin neden olduğu enfeksiyonun düşüşü ile ilişkilendirmiş olup bunu kateter enfeksiyonlarını azaltıcı önlemlerin başarısının sonucu olduğunu belirtmiştir (97). Bazı çalışmalarda ise GN mikroorganizmaların daha sık olarak görülmesi kinolon profilaksisinin azalan kullanımına bağlanmıştır (120). Bizim çalışmamızda ise kültür üremelerinin yıllara göre etken dağılımı incelendiğinde 2011–2016 dönemi ile 2017–2021 dönemi arasında periferik ve katater kan kültürlerine ait üreme sonuçlarının farklılık göstermediği görülmektedir.

Sonuç olarak, allojenik HKHN sonrası preengrafman döneminde febril nötropeni ataklarını incelediğimiz çalışmamızda hastalara verilen bakım ve tedaviden bağımsız olarak, neredeyse tüm hastalar (%86,5) ateşli nötropenik ataklar yaşadı. Bu dönemde enfeksiyon oranı çok yüksek olmasına rağmen buna bağlı ölüm yaşanmadı. FEN görülme oranı, akut GVHD ve buna bağlı steroid kullanımı ile ilişkili olup, bilinenin aksine nötropeni süresi ve derinliğinin etkisiz olduğu tespit edildi. Akut lösemilerde FEN görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları ile farklılık göstermediği saptandı.Grade III-IV mukoziti olan hastalarda ise FEN anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü.

Çalışmamızda tüm FEN ataklarının %33'nde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon tespit edilmiş olup alınan kan kültürlerinde litaratüre

benzer olarak GP etkenlerin baskın olduğu görüldü. Kadınlarda ve eşlik eden hipertansiyon tanısı olan hastalarda kan kültüründe GN üremelerin daha yüksek olduğu tespit edildi. Yıllara göre etken dağılımının değişimi incelendiğinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Bu sonuçlar doğrultusunda FEN ataklarında sürecin daha iyi yönetilebilmesi için, hastaların özelliklerinin ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin iyi bilinmesi, merkezlerin kendi mikroorganizma profilini yakından takip etmesi ve buna göre antimikrobiyal tedavi protokolü oluşturması büyük öneme sahiptir.

Daha güvenilir yorumlar yapabilmek için merkezimizde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olup çalışmamızda antibiyotik duyarlılık profillerinin incelenememiş olması FEN tedavi stratejsi oluşturulması açısından kısıtlılığa sebep olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol. 2015; 2(3): 91–100.
2. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation:clinical use and perspectives. Biol Res. 2012;45:307–16.
3. Gudiol C, Garcia-Vidal C, Arnan M, et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. Bone Marrow Transplant. 2014; 49(6): 824–30.
4. Kern W V, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia Who Are Receiving Cancer Chemotherapy. N Engl J Med. 1999; 341(5): 312–8.
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 Transplant. 2000; 26(2): 211–4.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 52(4): 427-431.
7. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: Past, present, and future. Stem Cell Res Ther. 2019; 10(1): 68.
8. Rocha V, Gluckman E, Blood E, Group MT. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 34–41.
9. Barkholt L, Bregni M, Remberger M et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for metastatic renal carcinoma in Europe. Ann Oncol. 2006; 17(7): 1134–40.
10. Aglietta M, Barkholt L, Schianca FC, et al. Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Metastatic Colorectal Cancer as a Novel Adoptive Cell Therapy Approach. The European Group for Blood and Marrow Transplantation Experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15(3): 326–35.
11. Secondino S, Carrabba MG, Pedrazzoli P, et al. Reduced intensity stem cell transplantation for advanced soft tissue sarcomas in adults: a retrospective analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2007; 92(3): 418–20.
12. Peccatori J, Barkholt L, Demirer T, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma undergoing nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Cancer. 2005; 104(10): 2099–103.
13. Arnaout K, Patel N, Jain M, et al. Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Cancer Invest. 2014; 32(7):

349–62.
14. Demirer T, Gooley T, Buckner CD, et al. Influence of total nucleated cell dose from marrow harvests on outcome in patients with acute myelogenous leukemia undergoing autologous transplantation. Bone Marrow Transplant. 1995; 15(6): 907–13.
15. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. Virulence. 2016; *7*(3): 280–297.
16. Hayes-Lattin B, Leis JF, Maziarz RT. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? Bone Marrow Transplant 2005; 36(5): 373–81.
17. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. Br J Cancer. 2009; 101(1): 11–14.
18. Richter ME, Neugebauer S, Engelmann F, et al. Biomarker candidates for the detection of an infectious etiology of febrile neutropenia. Infection. 2016; 44(2): 175-86.
19. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2015; 23(10): 2863–72.
20. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective Surveillance for IFI in HSCT Recipients • Clin Infect Dis. 2010; 50(8): 1091-100.
21. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. Clin Microbiol Infect. 2013; 19(8) :745–51.
22. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors. Blood. 2002; 100(13): 4358–66.
23. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The Role of the Gastrointestinal Tract in Hematogenous Candidiasis: From the Laboratory to the Bedside. Clin Infect Dis. 1996; 22: 73-88.
24. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: A prospective study of the gruppo italiano trapianto midollo osseo. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20(6): 872–80.
25. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2010; 116(24): 5111–8.
26. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-Related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-Term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood. 2000; 96(6): 2055–61.
27. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Revised Recommendations from a Consensus Process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 ; 20(8): 1080–8.

28. Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. Intern Med J. 2014; 44(12): 1298–314.
29. Fisher CE, Stevens AM, Leisenring W, et al. The Serum Galactomannan Index Predicts Mortality in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With Invasive Aspergillosis. Clin Infect Dis. 2012; 358(7): 1001–5.
30. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Intern Med J. 2014; 44(12): 1333–49.
31. Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz JP, et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. Ann Oncol. 2006; 17(10): 1479–88.
32. Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, et al. Low-dose trimethoprim–sulfamethoxazole for Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2011; 46(12): 1573–5.
33. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. Occurrence of Pneumocystis jiroveci pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. Bone Marrow Transplant. 2005; 36(10): 879–83.
34. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update. Bone Marrow Transplant. 2010; 46(5): 709–18.
35. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother. 2016; 22(8): 505–14.
36. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. 2008; 43(10): 757–70.
37. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, et al. A Randomized, Controlled Trial of Prophylactic Ganciclovir for Cytomegalovirus Pulmonary Infection in Recipients of Allogeneic Bone Marrow Transplants. N Engl J Med. 1991; 324(15): 1005–11.
38. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009; 44(8): 471–82.
39. Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. Clin Infect Dis. 1999; 28(3): 618–23.
40. Meerbach A, Wutzler P, Hafer R, et al. Monitoring of Epstein-Barr virus load after hematopoietic stem cell transplantation for early intervention in post-transplant lymphoproliferative disease. Wiley Online Libr. 2008; 80(3): 441–54.
41. Ogata M, Satou T, Kadota J-I, et al. Human Herpesvirus 6 (HHV-6)

Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study. Clin Infect Dis. 2013; 57(5): 671-81.
42. Ruggeri A, Roth-Guepin G, Battipaglia G, et al. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2015; 17(6): 822–30.
43. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013; 31(6): 794-810.
44. Kern W V., Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia Who Are Receiving Cancer Chemotherapy. N Engl J Med. 2008; 341(5): 312–8.
45. Schwenkglenks M, Jackisch C, Constenla M, et al. Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment. Support Care Cancer. 2006; 14(9): 901–9.
46. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist. 2005; 10(6): 427–37.
47. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41(2): 580–637.
48. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. J Clin Oncol. 2015; 33(5): 465–71.
49. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000; 18(16): 3038-51.
50. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis. 2002; 34(6): 730–51.
51. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. Clin Infect Dis. 2004; 39(1): 32–7.
52. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis. 2004; 39: 25-31.
53. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis. 1999; 29(3): 490–4.
54. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2003; 36(9): 1103–10.
55. Johnson P, Yin J, Tooth JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of

febrile neutropenic patients. J Antimicrob Chemother. 1992; 30(2): 203-14.
56. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of Pseudomonas aeruginosa isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. Microb Drug Resist. 2005; 11(3): 254–9.
57. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern. Support Care Cancer. 2008; 16(9): 1085–8.
58. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13(5): 615–21.
59. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. Arch Intern Med. 1998; 158(8): 868–72.
60. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. Ann Hematol. 2008; 87(2): 139–45.
61. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. Clin Infect Dis. 2005; 40(4): 253-6.
62. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2019; 98(5): 1051–69.
63. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol. 2003; 82: 105-17.
64. Rolston KVI. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis. 2005; 40(4): 246-52.
65. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. 2005; 5(7): 431–9.
66. Freifeld AG, Razonable RR. Viridans group streptococci in febrile neutropenic cancer patients: what should we fear? Clin Infect Dis. 2014; 59(2): 231–3.
67. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 6(6): 3914.
68. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcomes of

bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis. 1997; 25(2): 247–59.
69. Jaffe D, Jakubowski A, Sepkowitz K, et al. Prevention of peritransplantation viridans streptococcal bacteremia with early vancomycin administration: a single-center observational cohort study. Clin Infect Dis. 2004; 39(11): 1625–32.
70. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013; 98(12): 1836.
71. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. Clin Infect Dis. 2009; 48(8): 1042–52.
72. Maschmeyer G, Ruhnke M. Update on antifungal treatment of invasive Candida and Aspergillus infections. Mycoses. 2004; 47(7): 263–76.
73. Phuong Doan PharmD V, Gulbis PharmD A, Yeh PharmD J, Ahmed S, Ariza Heredia E. Levofloxacin Versus Cefpodoxime for Antibacterial Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(2): 367–8.
74. Özden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyanık M H, Parlak M, Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. EAJM. 2007; 39: 194-7.
75. Ahmad Hamidi A, Cagatay A, Necati Avşar F. Organisms Isolated from Blood Cultures, Their Antimicrobial Susceptibilities and Patient Characteristics in Patients with Febrile Neutropenia. Klimik Journal. 2009; 22(3).
76. Radfar M, Faghihi T, Hadjibabaie M, et al. Endocrine Research Impact of preexisting diabetes mellitus on transplantation outcomes in hematopoietic stem cell transplantation Impact of preexisting diabetes mellitus on transplantation outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. Endocr Res. 2015; 40(1): 20-4.
77. Ko HF, Tsui SS, Tse JW, et al. Improving the emergency department management of post-chemotherapy sepsis in haematological malignancy patients. Hong Kong Med J. 2015; 21(1): 10-5.
78. Mukoyama N, Nakashima M, Miyamura K, et al. Retrospective survey and evaluation of first-line antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. Nagoya J Med Sci. 2017; 79(1): 17.
79. Rajendranath R, Balasubramaniyum VKK, Vijayakumar V, Ganesan P, Tenali GS. Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute sleukemia: A prospective, observational study from South India. Indian J Cancer. 2014; 51(4): 481.
80. Wong M, Jin J, Han Tan M, et al. Prospective audit of post-chemotherapy febrile neutropenia in patients with solid cancer and lymphoma in two Singaporean cancer centres. Ann Acad Med Singap. 2012; 41(7): 287-93.

81. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; 11(12): 945–56.
82. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood. 2012; 119(1): 296–307.
83. Lee SE, Cho BS, Kim JH, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(4): 587–92.
84. Yuen KY, Woo PCY, Hui CH, et al. Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. Bone Marrow Transplant. 1998; 21(11): 1137–43.
85. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. Blood. 2010; 115(19): 3861–8.
86. Rinehart JJ, Balcerzak SP, Sagone AL, LoBuglio AF. Effects of corticosteroids on human monocyte function. J Clin Invest. 1974; 54(6): 1337–43.
87. Facchini L, Martino R, Ferrari A, et al. Degree of mucositis and duration of neutropenia are the major risk factors for early post-transplant febrile neutropenia and severe bacterial infections after reduced-intensity conditioning. Eur J Haematol. 2012; 88(1): 46–51.
88. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. Bone Marrow Transplant. 1999; 24(10): 1079–87.
89. Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. Transpl Infect Dis. 1999; 1(4): 237–46.
90. Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. Bone Marrow Transplant. 2002; 29(1): 15–9.
91. Ninin E, Milpied N, Moreau P, et al. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. Clin Infect Dis. 2001; 33(1): 41–7.
92. Krüger WH, Zöllner B, Kaulfers PM, Zander AR. Effective protection of allogeneic stem cell recipients against Aspergillosis by HEPA air filtration during a period of construction--a prospective survey. J Hematother Stem Cell Res. 2003; 12(3): 301–7.
93. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. Int J Hematol. 2004; 79(1): 74–8.
94. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2006; 43(4): 447–59.
95. Aksoy F, Köksal İ, Evaluation of oropharyngeal infections in febrile

neutropenic patients: a study of 335 episodes. Mucosa. 2019;2(2):41–7.
96. Demirel A, Tabak F, Ar MC, et al. Secondary Infections in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: More Than Another Febrile Neutropenic Episode. Turkish J Haematol Of J Turkish Soc Haematol. 2015; 32(3): 243–50.
97. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia after Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. Clin Infect Dis. 2017; 65(11): 1884–96.
98. Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. PLoS One. 2019; 14(10).
99. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. J Antimicrob Chemother. 1998; 41: 13-24.
100. Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. Ann Hematol. 2005; 84(1): 40–6.
101. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. Wiley Online Libr. 2006 ; 107(8): 1743–51.
102. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. Wiley Online Libr. 2010; 116(4): 967–73.
103. Mikulska M, Del Bono V, Bruzzi P, et al. Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. Infection. 2012; 40(3): 271–8.
104. Poutsiaka DD, Munson D, Price LL, Chan GW, Snydman DR. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. Bone Marrow Transplant. 2011; 46(2): 300–7.
105. Youssef A, Hanafy Hafez |, Madney Y, et al. Incidence, risk factors, and outcome of blood stream infections during the first 100 days post-pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell. Pediatric transplantation. 2019; 24(1).
106. Wang CH, Chang FY, Chao TY, et al. Characteristics comparisons of bacteremia in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell-transplant recipients with levofloxacin prophylaxis and influence on resistant bacteria emergence. J Microbiol Immunol Infect. 2018;51(1):123–31.
107. Van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. Br J Haemato. 2014; 167(4): 441–52.
108. Masmoudi S, Khanfir A, Maalej-Mezghan S, Hammami A, Frikha M. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: About 186 episodes. Clinical, microbiological and therapeutic characteristics. Tunis Med. 2015; 93(4): 217-22.
109. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of

empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. Lancet Haematol. 2017; 4(12): 573–83.
110. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966; 64(2): 328–40.
111. Çalık Ş, Arı A, Bilgir O, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Saudi Med J. 2018; 39(9): 878–85.
112. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect. 2014; 68(4): 321–31.
113. Piukovics K, Terhes G, Lazar A, et al. Evaluation of Bloodstream Infections During Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients with Malignant Hematological Diseases: Single Center Experience. Eur J Microbiol Immunol. 2015; 5(3): 199–204.
114. Weisser M, Theilacker C, Tschudin Sutter S, et al. Secular trends of bloodstream infections during neutropenia in 15181 haematopoietic stem cell transplants: 13-year results from a European multicentre surveillance study (ONKO-KISS). Clin Microbiol Infect. 2017; 23(11): 854–9.
115. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. Clin Infect Dis. 2001; 33(7): 947–53.
116. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, et al. Blood Stream Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Reemergence of Gram-Negative Rods and Increasing Antibiotic Resistance. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15(1): 47–53.
117. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. Int J Infect Dis. 2007; 11(6): 513–7.
118. Chen CY, Tsay W, Tang JL, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. Epidemiol Infect. 2010; 138(7): 1044–51.
119. Lee JH, Kim SK, Kim SK, et al. Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. Infect Chemother. 2016; 48(3): 181–9.
120. Akova M. Emerging problem pathogens: A review of resistance patterns over time. Int J Infect Dis. 2006; 10(2): 3–8.

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde ilgi, destek ve anlayışını esirgemeden bana yol gösteren tez hocam Doç. Dr. Vildan Özkocaman'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini aktararak bizleri yetiştiren tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık sürecimde desteklerini her zaman hissettiğim, çalışma hayatının zorluklarını benim için kolaylaştıran ve güzelleştiren sevgili dostlarım ve meslektaşlarım Dr. Fadime Bildik ve Dr. Öykü Balkaya Can'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleri ile yanımda olan, eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak her zaman arkamda duran sevgili annem, babam, abim ve kardeşime,

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma PALA

Bursa, 2022

ÖZGEÇMİŞ

tarihinde ilçesinde doğdum. İlköğretimimi Bursa Hamitler Adnan Türkay İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2004-2008 yılları arasında Bursa Osmangazi Gazi Anadolu Lisesi'nde okudum. 2009-2015 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. Mezuniyet sonrası Bursa Gemlik Muammer Ağım Devlet Hastanesi'nde 6 ay mecburi hizmet görevi sonrası 11 Temmuz 2018'de Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.