



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK MALİGNENSİ PRİMERİNDE ALLOJENİK
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA TRANSPLANTASYON
SONRASI İLK 100 GÜNDE GÖRÜLEN KAN AKIMI
ENFEKSİYONLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine ALGÜL

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK MALİGNENSİ PRİMERİNDE ALLOJENİK
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA TRANSPLANTASYON
SONRASI İLK 100 GÜNDE GÖRÜLEN KAN AKIMI
ENFEKSİYONLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine ALGÜL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. O. Alphan KÜPESİZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimi süresince usta çırak ilişkisi doğrultusunda bilgi ve tecrübelerini sakınmayan tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince ihtiyacım olan her konuda daima kapısı açık olan, engin bilgi ve tecrübeleriyle bende hayranlık uyandıran, ülkemizin değerli bilim insanı tez hocam sayın Prof. Dr. Osman Alphan KÜPESİZ'e,

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimiyle yol gösteren, desteğini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Elif GÜLER, Dr. Öğretim Görevlisi Funda TAYFUN KÜPESİZ ve Doç. Dr. Tuğçe TURAL KARA'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık eğitimimin zorlu yollarında artık ailem gibi olan tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve personellerimize,

Her daim yanımda olan, beni yetiştiren, en zor günlerimde desteğini esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşime,

Hoşgörü ve sabrıyla beni motive eden, sevgi ve desteğini sürekli hissettiren sevgili eşim Mehmet ALGÜL'e,

Hem annelik duygusunu yaşamamı sağlayan hem de iyi bir çocuk doktoru olabilmeyi onunla daha iyi anladığım canım oğlum Alparslan'a

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	3
2.1.1. Hazırlama Rejimleri	5
2.1.2. GVHH Profilaksisi	5
2.1.3. HLA Antijen Uyumu	7
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Erken Dönemde Görülen Enfeksiyonlar	7
2.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Sık Görülen Kan Akımı Enfeksiyonları	8
2.3.1. Nötropenik Ateş	11
2.3.2. Kök Hücre Nakli Sonrası Sık Karşılan Enfeksiyonlar	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Çalışma Hasta Grubu	14
3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	14
3.3. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri	14
3.4. Hasta Dosyalarından Taranan Veriler	15
3.5. Enfeksiyon Kontrolü	15
3.6. Kök Hücre Nakli Alıcılarında Febril Nötropeni Tedavisi	15
3.7. Enfeksiyöz Hastalıklar Açısından İzlem	16
3.8. Kök Hücre Nakli Alıcılarına Rutin Antimikrobiyal Profilaksi	16
3.9. Pozitif Kan Kültürüne Yaklaşım	17
3.10. Tanımlar	18
3.11. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	19

4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	46
7. ÖZET	49
8. ABSTRACT	50
9. KAYNAKLAR	52



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGVHH	Akut Graft Versust Host Hastalığı
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
ATG	Antitimosit Globulin
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-Reaktif Protein
Csa	Siklosporin
EBMT	European Group for Marrow Transplant (Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği)
EBV	Ebstein-Barr Virüs
ESBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
GVHH	Graft -Versus-Host Hastalığı
HEPA	High Efficiency Particulate Air
HKHT	Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HLA	İnsan Lökosit Antijen
HLH	Hemofagositik Lenfhistiyositoz
HPV	Human Herpes Virüs
HSV	Herpes Simpleks Virüs
İV	İntravenöz
IVIG	İntravenöz İmmunoglobulin
JMML	Juvenil Miyelomonositik Lösemi
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KNS	Koagulaz-Negative Staphylococci
MD	Uyumlu Donör

MDS	Myelodisplastik Sendrom
MFD	Matched Family Donör
MM	Missmatch
MMD	Mismatched Donör
MMF	Mikofenalat Mofetil
MRSA	Metisiline Rezistan Staphylococcus Aureus
MSD	Uyumlu Kardeş Donör
MUD	Tam Uyumlu Akraba Dışı Donör
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PO	Peroral
TMP-SMX	Trimetoprim-Sülfametaksozol
TVI	Tüm Vücut Işınlaması

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu endikasyonu olan hastalıklar	4
2.2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası erken ve geç dönemde gelişebilen komplikasyonlar	7
2.3. Nakil öncesi alıcı ve donörde patojenlere özel testler	10
4.1. Hastaların genel özellikleri	21
4.2. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı	22
4.3. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası enfeksiyon varlığına göre dağılımı	23
4.4. Hastaların karbapenem direnci ve ESBL pozitifliğine göre dağılımı	24
4.5. Hastaların AGVHH gelişimi ve tutulan organa göre dağılımı	25
4.6. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası bakteri türlerine göre dağılımı	26
4.7. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası viral enfeksiyon türlerine göre dağılımı	27
4.8. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası mantar enfeksiyon türlerine göre dağılımı	27
4.9. Hastaların erken enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri	28
4.10. Hastaların erken enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları	29
4.11. Hastaların bakteriyel enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri	31
4.12. Hastaların bakteriyel enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları	32

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.13. Hastaların viral enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri	33
4.14. Hastaların viral enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları	35
4.15. Hastaların aspergillus varlığına göre genel özellikleri	36
4.16. Hastaların aspergillus varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları	38
4.17. Hastalarda bakteriyemi oluşumunu etkileyen risk faktörleri	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Gram pozitif ve negatif bakteri oranlarının yıllara göre dağılımı	24



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) kötücül (lösemi, lenfoma vb.) ve iyicil (immün yetmezlikler, kemik iliği yetmezlikleri vb.) hastalıklarda ilaç tedavisine yanıt alınamayan durumlarda tam kür sağlamaı nedeni ile son yıllarda etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (1).

HKHT sonrasında erken mortalitenin en sık nedeni graft versus host hastalığı ve ilk 100 gün içinde görülen kan akımı enfeksiyonlarıdır (2). Hematopoetik kök hücre transplantasyon sonrası gelişen kan akımı enfeksiyonlarının hastaları çok hızlı bir şekilde septik tabloya, greft ve can kaybına neden olduğu görülmüştür (3). Hastalarda nakil sonrası görülebilecek kan akımı enfeksiyonlarını azaltmaya yönelik olarak bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara profilaksi uygulanmaktadır, ancak bu tedavilere rağmen hastalarda ciddi enfeksiyon tabloları ile karşılaşılıp hastalar kaybedilebilmektedir (4).

Hastalarda meydana gelen kan akımı enfeksiyonlarının nakil öncesi kullanılan hazırlayıcı rejim, kök hücre tipi, miyeloid engraftman zamanı, verici tipi, steroid ve antitimosit globülin (ATG) kullanımı ile ilişkisinin önemli olduğu düşünülmektedir (5).

Bu çalışmada allojenik kök hücre naklinde ilk 100 gün içerisinde gelişen kan akımı enfeksiyonlarının etkenleri (fungal, bakteriyel, viral) ve hazırlayıcı rejim, kök hücre tipi, miyeloid engraftman zamanı, verici tipi, steroid ve antitimosit globülin (ATG) kullanımı ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmamızda hastanemizde transplantasyon sonrası karşılaştığımız bakteriyel, fungal ve viral etkenleri tanımlamaya çalıştık ve bu etkenlerin diğer parametrelerle ilişkisini ortaya koymayı hedefledik.

Amacımız belirlenen hipotezler doğrultusunda hematolojik malignensi nedeni ile yapılan allojenik kök hücresi transplantasyonu sonrası gelişen; kan akımı enfeksiyonlarının sıklığının ve etkenlerin belirlenmesi, transplantasyon süreci ve sonrasında kullanılan profilaktik tedavilere katkı sağlanması ve immünsupresif ve kemoterapötik ajanların enfeksiyonların seyri üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerinin gösterilmesidir.

Akdeniz Üniversitesi Kök Hücre Nakil Merkezi 1998 yılında kurulan yaklaşık 20 yıldır kötücül ve iyicil hastalık gruplarına kök hücre nakli yapan merkezlerden biridir, bu nedenle zaman içerisinde kök hücre nakli alıcılarında gelişen enfeksiyon sıklığını, enfeksiyon cinsini ve bu enfeksiyonların diğer parametrelerle ilişkisini göstermek adına bu çalışma planlanmıştır. Bu retrospektif çalışmanın doğru ve sağlıklı yapılabilmesi adına, farklı enfeksiyon riski taşıyan otolog kök hücre nakli olan hastaları, ikinci kez kök hücre nakli olan hastaları, immün yetmezlik (kalıtsal ve edinsel) hastalarını çalışma dışı bıraktık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT); kemik iliğinin iyicil ve kötücül bir takım hastalıklarında, kişinin kendisinden ya da sağlıklı ve doku grubu uyumlu vericilerden alınan hematopoetik kök hücrelerin hazırlayıcı bir rejimi takiben hastaya verilmesidir.

Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, kordon kanı veya periferik kan kullanılabilir. Kemik iliği toplanması genel anestezi altında genellikle posterior ve anterior iliak kristadan yapılır. Periferik kandan kök hücre toplanması ise aferez cihazları ile yapılmaktadır. Kök hücre kaynağı, hastanın kendisi ise “otolog” nakil, doku grubu uyumlu başka bir kişi ise “allojenik” nakil, alıcı ve verici arasında insan lökosit antijen (HLA) uyumu 8/10 uyum ve daha az uyumlu nakillere haploidentik nakil adı verilir.

Başarının en yüksek olduğu, komplikasyonun daha az olduğu kök hücre nakli hastanın kendi kardeşinden olan kök hücre naklidir, ancak gelişmiş ülkelerde daha küçük ailelerin yaşaması sebebi ile akraba dışı verici de hastalar için uygun seçenek olabilmektedir (6,7).

Kök hücre nakli üç aşamada yapılır;

- 1- Hazırlık rejimi:** Allojenik nakil öncesi hastanın kemik iliğini donörün kök hücrelerini kabul edecek şekilde hazırlanır. Otolog nakilde ise hastanın vücudunda kalan kanser hücrelerini yok etmeye çalışılır. Bu hazırlık tedavisinde yüksek doz kemoterapi (siklofosfamid, busulfan gibi) bazen peşinden total vücut ışınlaması (TVI) uygulanabilir (8).
- 2- Kemik iliği veya periferik kök hücre toplanması:** Kemik iliği kaynaklı kök hücreler; genel anestezi altında pelvis kemiğinden aspirasyon ile elde edilir. Normalde periferik kanda dolaşan kök hücre sayısı transplantasyon için yetersiz sayıdadır. Kemoterapi ve/veya büyüme faktörlerinin kullanılması (G-CSF, GM-CSF) periferik kanda dolaşan progenitör hücre sayısının yaklaşık 100 kat arttırılabilir. Kemoterapi sadece otolog nakil planlanan hastalarda kullanılır. Sağlıklı

donörlerde ise hematopoetik büyüme faktörleri ile kök hücre mobilizasyonu yapılabilir (9). Toplanan hücreler 72-96 saatten daha uzun süre bekletilecek ise hücre koruyucu kriyoprotektan ajanlar ile saklanabilir.

- 3- Nakil:** Hazırlama tedavisi ile kemik iliği malignitesi ortadan kaldırılmış olan hastaya kendi (otolog) veya HLA uygun donörün (allojenik) kök hücresi verilir. Hastaya göre değişen ortalama 1 ile 4 hafta sürebilen derin bir pansitopeni dönemi ardından nötrofil ve trombosit engraftmanı görülür. Kök hücreler kemik iliğine yerleşir, orada çoğalmaya ve olgunlaşmaya başlar.

Tablo 2.1. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu endikasyonu olan hastalıklar (8)

Kötücül Hastalıklar	İyicil Hastalıklar
Lösemiler Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Akut Miyeloid Lösemi (AML) Kronik Miyeloid Lösemi (KML) Miyelodisplastik Sendrom (MDS) Hemofagositik Lenfhistiositoz (HLH)	Aplastik anemiler Fanconi Aplastik Anemisi Akkiz Aplastik Anemi Hemoglobinopatiler Orak Hücreli Anemi Talasemi Majör
Lenfomalar Hodgkin Lenfoma Non-Hodgkin Lenfoma	İmmün yetmezlikler Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Wiskott - Aldrich Sendromu MHC – Class II Eksikliği Hiper IgM Sendromu Kronik Granüloamatöz Hastalık Lökosit Adezyon Defekti
Solid tümörler Nöroblastom Willm’s Tümörü Ewing Sarkomu	Metabolik hastalıklar Hurler Sendromu Osteopetrozis Gaucher Hastalığı Metakromatik Lökodistrofi Adrenolökodistrofi
Germ hücreli tümörler Rabdomiyosarkom Beyin Tümörleri	

2.1.1. Hazırlama Rejimleri

Transplantasyon öncesi hazırlama döneminde amaç yapılacak naklin türüne göre değişmektedir. Otolog nakillerde amaç hastalığı tamamen yok edip kür sağlamak iken, allojenik nakillerde alıcıya immünsupresyon sağlamak ve kemik iliğinde yeni verilecek olan kök hücrelere yer açmaktır. Hastalara miyeloablatif denilen yüksek doz kemoterapi (etoposid, siklofosfamid içeren) ve azaltılmış yoğunluklu rejimler (busulfan, melfelan ile kombine edilmiş) uygulanabilir, ek olarak bazı hastalara TVI uygulanır. TVI uygulamasında amaç ise vücuda yayılma olasılığı olan malign hücreleri yok etmek ve bağışıklık sistemini baskılamaktır. Son yıllarda hastalara azaltılmış yoğunluklu rejimler kullanılarak yapılan kök hücre nakillerinde miyeloablatif rejim ile arasında sağkalım ve tedavi başarısı açısından anlamlı farklılıklar olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (10).

Ünitemizde ALL SCT Ped KIT 2012-2018 kılavuzuna göre ALL nedeni ile HKHT yapılan hastalar için TVI temelli TVI - etoposid veya fludarabin - intravenöz (IV) busulfan - thiotepa kullanıldı.

AML-MDS VE JMML nedeni ile HKHT yapılan hastalarda 12 yaşından küçük ise busulfan – siklofosfamid - melfelan, 12 yaşından büyük hastalarda treosulfan – fludarabin - thiotepa içeren hazırlama rejimi verildi.

2.1.2. GVHH Profilaksisi

GVHH'dan korunma, farmakolojik yöntemlerle in vivo olarak T-hücre aktivitesinin baskılanmasına ya da T hücre sayısının azaltılmasına dayanmaktadır. GVHH profilaksisi için kılavuzlar Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği [European Group for Marrow Transplant (EBMT)] tarafından yayınlanmıştır. Başlıca kullanılan ajanlar kalsinörin inhibitörleri, metotreksat (MTX), takrolimus, mikofenalat mofetil (MMF), sirolimus ve ATG'dir. Bu ilaçlar genellikle kombine halde kullanılırlar.

Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus) GVHH profilaksisinin ana ilaçlarıdır. İki ilaç da benzer etki mekanizmasına sahiptir. Metotreksat; folik asit antagonistidir T hücreler üzerine etki ederek immünsupresyon sağlamaktadır. Metotreksat hastalarımızda genellikle siklosporin ile kombine olarak kullanıldı. Her metotreksat uygulamasından sonra kalsiyum folinat verildi.

Takrolimusu metotreksat ile kombine ederek kullanılması yaygındır, siklosporin – MTX kombinasyonu ile kıyaslandığında GVHH hastalığı açısından anlamlı farklılık yoktur. Mikofenolat mofetil (MMF) kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanılır. Sirolimus; streptomyces hygroscopicus'un bir türü tarafından üretilen bir makrolittir, immün sistemi baskılayıcı etkisi vardır, HLA uyumsuz nakillerde takrolimus ve metotreksat ile birlikte, HLA uyumlu nakillerde sadece takrolimusla birlikte kullanılır.

Ünitemizde AML nedeni ile HKHT yapılan hastalarda GVHH profilaksisinde siklosporin + kısa süreli MTX (+1, +3 ve +6. günlerde) kalsiyum folinat ile birlikte kullanıldı. MUD vericisi olan AML hastalarında tedaviye ATG eklendi.

ALL nedeni ile HKHT yapılan donörü MSD (tam uyumlu kardeş donör) olan hastalarda kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmış ise tek başına siklosporin (Csa), perifer kök hücre kullanılan hastalarda Csa + metotreksat kombinasyonu kullanıldı. Donör olarak MMD (uyumsuz donör) ve MD (uyumlu donör) kullanılan hastalarda Csa + MTX + ATG profilaksi amacı ile kullanıldı.

HKHT günümüzde kötücül ve iyicil bir takım hastalıklarda kesin tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır, ancak her tedavide olduğu gibi HKHT'de de bazı komplikasyonlar olabilir. En sık karşılaşılan komplikasyonların başında akut graft versus host hastalığı ve enfeksiyonlar gelmektedir (11). Transplantasyondan sonra ilk 100 gün içinde görülen komplikasyonlara erken komplikasyonlar, 100 günden sonraki komplikasyonlara geç dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2.2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası erken ve geç dönemde gelişebilen komplikasyonlar (12)

Erken dönem komplikasyonlar	Geç dönem komplikasyonlar
Akut GVHH	Kronik GVHH
Enfeksiyonlar	Geç enfeksiyonlar
Greft rejeksiyonu	Obstrüktif / restriktif akciğer hastalığı
Beslenme sorunları	İkincil maligniteler
- Total parenteral nütrisyon (TPN)	Katarakt
Gastrointestinal sorunlar	Renal yetersizlik
- Bulantı-kusma	Hepatik sorunlar
- Diare / Tiflitis	Kardiyomiyopati
- Mukozit	Aseptik kemik nekrozu / Kemik mineral dansitesinde azalma
Kardiyovasküler sorunlar	Kas sorunları
Venokluziv hastalık	Lökoensefalopati
Renal sorunlar	Psikososyal/eğitim sorunları
Ürolojik sorunlar	Aşılama problemleri
Hemorajik sistit	Multiple endokrin sorunlar
MSS / Nörolojik sorunlar	- Büyüme-gelişme bozuklukları
Psikososyal sorunlar	- Hipotiroidi
Diğer	- Gecikmiş puberte
	- Gonadal yetmezlik/sterilite

2.1.3. HLA Antijen Uyumu

Verici tayini yapılırken kardeş vericilerde 6/6 uyum, kardeş dışı aile içi vericilerde 10/10 -9/10 yüksek çözünürlükte moleküler uyum şartı arandı. HLA antijen uyumu nakil başarısını ve sağkalımı artırmadaki en önemli faktörlerden biridir (13,14). En uygun allojenik HKHT donörü hastanın HLA uyumlu kardeşidir. Kardeştan yapılan nakillerde akut ve kronik GVHH dahil post transplant allo-immün komplikasyonlar daha az görülür (15).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Erken Dönemde Görülen Enfeksiyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde kemoterapötik ajanlar ile hastaların bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılanarak enfeksiyonlara açık hale gelmektedir (16). Son yıllarda kullanılan yoğunluğu azaltılmış rejimler ile

immünsupresif kalınan sürenin azaltılması hedeflenmektedir. HKHT alıcılarında enfeksiyonunun etiyojisi ve antibiyotik duyarlılığındaki eğilimlerin bilinmesi önemlidir, çünkü etkili antibiyotik tedavisine kadar geçen sürede hasta septik şoka girip fatal seyredebilir (17).

Hastaların immün sistemi ve enfeksiyonlara duyarlılığı nakil öncesi dönem, engraftman öncesi ve engraftman sonrası dönem, transplant sonrası geç dönem olarak değişmektedir. Özellikle engraftman öncesi döneminde görülen kan akımı enfeksiyonları mortalite ile yakından ilişkilidir (17,18).

Engraftman öncesi dönemde sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Engraftman sonrası dönemde de bakteriyel enfeksiyonlar görülmekle birlikte viral enfeksiyonlar ön plandadır (19).

Allojenik yapılan kök hücre nakillerinde enfeksiyon sıklığı daha fazladır. Nakil öncesi verilen ilaçların yarattığı sitopeni, GVHH için kullanılan immünsupresif tedaviler ve immün yeniden yapılanmanın oluşum süreci enfeksiyonlara yatkınlık yapmaktadır. HKHT sırasında gelişen enfeksiyon hastalıklarından hastanın nakil öncesi geçirdiği enfeksiyonlar aktif enfeksiyon varlığı, hastalığın son durumu da önemlidir (20,21).

Bu enfeksiyonlara karşı kök hücre nakil süreci ve sonrasında yaygın olarak uygulanan bir takım profilaktik ilaçlar kullanılır. Siprofloksasin gram negatif basil enfeksiyon profilaksisinde, trimetoprim - sulfametaksazol P. jiroveci profilaksisinde, asiklovir herpes enfeksiyonlarına karşı, flukanazolu mantar enfeksiyonlarına karşı kullanılmaktadır (22).

Kök hücre transplantasyonu sonrasında en sık ölüm nedeni enfeksiyonlar ve graft versust host hastalığıdır (23). Bu çalışmamızda kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içerisinde görülen kan akımı enfeksiyonlarının sıklığını, mikrobiyolojisini ve risk faktörleri araştırıldı.

2.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Sık Görülen Kan Akımı Enfeksiyonları

Kök hücre tedavisi sonrası görülen kan akımı enfeksiyonları engraftman öncesi dönem, engraftman sonrası dönem ve geç dönem olmak üzere kabaca üç grupta incelenir.

Nakil sonrası, özellikle allojenik nakillerde bakteriyel enfeksiyonlar daha sık olmak üzere viral ve fungal enfeksiyonlar da görülmektedir. Kök hücre naklinin en önemli hedeflerinden biri de alıcıyı enfeksiyonlardan korumaktır. Enfeksiyonlardan korumak amacıyla önceden enfeksiyon risklerini belirlemek, donörün dikkatli seçilmesi, profilaktif antimikrobiyal seçimler ve nakil sonrası immünizasyon önemlidir (24).

Nakil öncesi donörde; aktif enfeksiyon varlığı, enfeksiyon hastalıklarına maruziyeti, tıbbi geçmişi (transfüzyon öyküsü, hepatit, toksoplazma, tüberküloz) açısından değerlendirilir. Donör 1 ayıktan küçük ise bu araştırmalar anneden yapılır.

Nakil öncesi donörde sorgulanan konulara ek olarak;

- Alıcının daha önceki kemoterapi ve radyoterapinin tipi ve yoğunluğu,
- Altta yatan malignitenin durumu (relaps ya da remisyonda olması),
- Önceki kemoterapi sürecinde oluşmuş olan enfeksiyon komplikasyonları (febril nötropeni, pnömoni, invaziv aspergilloz, izole edilmiş patojenler ve antimikrobial duyarlılıklar),
- Diş hastalıkları öyküsü (son 6 ay),
- Yapısal anomaliler; kalp kapak hastalığı, kaviter akciğer hastalığı,
- Greftler, protez eklemler, hemodiyaliz fistülü,
- Yakın zamanda veya halen devam eden enfeksiyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonları mutlaka ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Nakil öncesi alıcıda olası bir enfeksiyon ihtimaline karşı ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır, üst ve alt solunum yollarına, oral – perioral bölgeye, anal bölgeye, katater yerine, cilt bütünlüğüne, daha önce biyopsi yapılmış bölge varsa o olana dikkatlice bakılması gerekir.

Donör ve alıcıdaki asemptomatik enfeksiyonları tespit etmek için bir takım serolojik testler yapılır.

Tüm allojenik nakil alıcılarında viral hastalıklar, sifiliz, toxoplazma için spesifik Ig G antikor bakılır.

Tablo 2.3. Nakil öncesi alıcı ve donörde patojenlere özel testler (35)

Test ve Değerlendirmeler	Donör	Alıcı
Hikaye, sistem sorgusu, FM	+	+
Diş değerlendirmesi	-	+
Göğüs radyografisi	-	+
CMV Ig G	+	+
Hepatit B (HBsAg, anti-HBc) ± viral yük	+	+
Hepatit C (anti-HCV) ± viral yük	+	+
VZV Ig G	+	+
HSV Ig G	-	+
EBV (VCA Ig G)	+	+
HIV-1, -2 Ab ± viral yük	+	+
HTLV-1 / viral yük	+	+
RPR/VDRL	+	+
Serum aspergillus galaktomannan antijeni	-	+
Toxoplasma gondii Ig G	+	+
Tüberküloz taraması	-	+
Staphylococcus aureus için nazal kültür	-	+
VRE için rektal sürüntü	-	+
West Nil virüs Ab	+/-	-

Kök hücre nakli öncesi; alıcıda aktif enfeksiyonların olabildiğince tedavi edilmesi / baskılanması gerekmektedir, asemptomatik enfeksiyonların da nakil sonrası şiddetli sepsise ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır. Donörde, varsa enfeksiyonlar tedavi edilmelidir, nakil zamanlamasına ise hastaya göre karar verilmelidir. Unutulmamalı ki, kök hücre nakli yapılamadığı durumlarda mortalite oranı yüksektir, dolayısıyla enfeksiyona rağmen nakil yapılması gerekebilir.

Allojenik kök hücre nakli temelinde sağlıklı vericiden alınan hematopoetik kök hücrelerin, hazırlama rejiminden sonra alıcıya verilmesi ve alıcıda vericinin hematoimmünopoetik sisteminin yapılandırılmasıdır. Nakil sonrası bir yıla kadar uzayan immün yetmezlik dönemi vardır. CD4+ T hücre düzeyleri de ilk aylarda azalmıştır. CD 8/CD4 oranı 6 ay ile 1 yıl boyunca yüksek kalır (25).

Engraftman öncesi dönemde hastalarda nötropeni ve mukozal bariyerde hasar olmakla birlikte karşımıza sıklıkla gram negatif basil, gram pozitif kok,

gastrointestinal streptokok, herpes simplex virüs, solunum virüsleri, aspergillus ve candida enfeksiyonları karşımıza çıkar.

Engraftman sonrası dönemde ise hücresel ve humoral aktivite baskılanmış olup, ilk etapta natural killer hücreler artmaya başlar, CD8 T lenfositler oluşmaya başlar, bu dönemde CMV, EBV gibi viral enfeksiyonlar ön plandadır, aspergillus ve candida türevi mantar enfeksiyonları da görülebilir, daha az sıklıkta ise gram pozitif kok ve gram negatif basil karşımıza çıkar.

Latent dönemde ise: kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar, varicella zoster virüsü, aspergillus türleri ve pnömosistis jiroveji görülmektedir.

Allojenik ve otolog HKHT alıcıları arasında her periyotta en olası bulaşıcı hastalık belirtilerini düşünmek ve ayrıca her periyotta ortaya çıkan klinik sendromları düşünmek faydalıdır.

2.3.1. Nötropenik Ateş

Nötropenik ateş, çoğu HKHT hastasında aşılama öncesi dönemde ortaya çıkar. Ateşli nötropenik atakların yalnızca yüzde 20 ila 30'unda bulaşıcı bir kaynak tanımlanmıştır. Çoğunlukla ateş, enfeksiyonun tek kanıtıdır. Bakteriyemi, nötropenik ateşi olan hastaların yüzde 10 ila 25'inde kan kültürleriyle belgelenmiştir (26). Aerobik gram pozitif ve gram negatif bakteriler, bu dönemdeki nötropenik ateşlerin çoğunu oluşturur.

Antibakteriyel profilaksi, nötropeni sırasında başta bakteriyemiler olmak üzere bakteriyel enfeksiyon riskini azaltır.

Nötropeni sırasında enfeksiyon için en büyük risk, miyeloablatif koşullandırma alan hematopoetik kök hücre nakli hastalarında görülür, nedeni ise miyeloablatif olmayan koşullandırmaya kıyasla daha fazla mukozal hasar ve daha uzun nötropeni süresi mevcuttur. Antibiyotik profilaksisi genellikle bu tür yüksek riskli hastalarda çok önemlidir (26).

2.3.2. Kök Hücre Nakli Sonrası Sık Karşılan Enfeksiyonlar

1. Bakteriyel enfeksiyonlar

Hematopoetik kök hücre sonrası bakteriyemi yaygındır ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (27). Bakteriyel enfeksiyondan en ufak şüphe duyulduğunda hastanın

kültürü alınıp diğer tetkiklerin sonuçlanması beklenmeden uygun antibiyoterapi hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Geç kalınan durumlarda hasta hızlıca kötüleşip septik şoktan kaybedilebilir. En yaygın karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlar gram negatif mikroorganizmalar ve gram pozitif koklardır.

Gram negatif mikroorganizmalara örnek olarak; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*’dır

Gram pozitif mikroorganizmalara örnek; *streptococcus* ve türleri, *Koagulase-negative staphylococci* (KNS), *enterococci*’dir.

Bu bakterilerin neden oldukları enfeksiyonlara yönelik en önemli önlemler; antibakteriyel profilaksi, oral hijyen, düşük bakteri içeren diyetlerdir. En yaygın kullanılan antibakteriyel profilaktik ajan florokinolon grubundan siprofloksasindir. Levofloksasin profilaksisi ile de ilgili geniş çalışmalar yapılmıştır, hatta Rambaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada levofloksasin ile profilaksi, HKHT hastalarında siprofloksasine kıyasla daha düşük febril nötropeni ve bakteremi insidansı ile ilişkilendirilmiştir (20).

Brescia Üniversite Hastanesinde nakledilen 162 hastanın mikrobiyolojik verilerini 6 yıllık bir süre boyunca geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Gram pozitif bakteriler daha yoğun olarak saptanmış olup (77 hastada, vakaların %65’i), KNS en sık görülen türdür (vakaların %77’si). Hastaların 42’sinde (%35) gram negatif bakteri izole edilmiştir olarak (*E.coli* %57 ve *P.aeruginosa* %24). İzole edilen mikroorganizmalarda florokinolonlara yaygın direnç saptanmıştır (*S.epidermidis* için %90, *E.coli* için %92, *P.aeruginosa* için %90). *S.epidermidis*’in hepsi metisiline karşı dirençli saptanmış olup, *E.coli*’nin %76’sı ESBL pozitif ve *P.aeruginosa* arasındaki karbapenemlere direnç %40 olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa* ve *E.coli* en yüksek ölüm oranına sahip türlerdir (sırasıyla %50 ve %33) (28).

2. Viral enfeksiyonlar

Engraftman öncesi dönemde en sık karşımıza çıkan Herpes simplex virüsdür. Latent virus reaktivasyonu olarak karşımıza çıkar. En sık oral mukozit yapar. Asiklovir profilaksi rutin olarak hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kullanılmaktadır. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu başarısız transplantasyonun en sık nedenidir. Latent bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkar.

İnterstisyel pnömoni, hepatit, özefajit, kolit, pansitopeni veya izole sitopeni tablolarına yol açarak fatal seyredebilir. Tedavide ilk tercih parenteral gansiklovirdir, nakilden sonra 6 ay boyunca rutin olarak CMV PCR kontrolü yapılmaktadır.

EBV; Dünya popülasyonunun %90'dan fazlası B lenfositlerde latent halde kalan Epstein-Barr Virus (EBV) ile infektidir. Kök hücre nakli alıcılarında kanda EBV PCR pozitifliği karşımıza çıkabilir ancak genelde asemptomatiktir. Transplantasyon sonra EBV'nin en korkulan komplikasyonu kötü seyirli olan posttransplant lenfoproliferatif hastalıktır. Bu hastalık üst solunum yollarında, bağırsaklarda lenf nodlarında büyümeyle karakterize malign bir hastalıktır. Tedavisi immünsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi ile birlikte anti B lenfosit monoklonal antikor olan Rituksimab infüzyonudur.

HHV-6; erken çocukluk roseola infantum (6. hastalık) olarak da tanımlanır. HKHT alıcılarında ensefalit, engraftman gecikmesi ve greft yetmezliğine sebep olabilir (29). Tedavide gansiklovir veya foskarnet kullanılabilir.

3. Fungal enfeksiyonlar

HKHT alıcılarında maya ve küf mantarları mortal enfeksiyonlara sebep olurlar. Bu mantar enfeksiyonlarının en sık karşımıza çıkanı candida ve aspergillus türleridir. Candida enfeksiyonu hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında görülen en önemli invaziv mantar enfeksiyonudur (30). *Candida* normalde mukozal yüzeylerde ve deride zararsız bir kolonize olmasına rağmen, deri veya mukozal bütünlükteki bozulmalarda derin dokuya geçerek hematogen yayılmaya neden olabilir. Aspergillus türleri ise sıklıkla akciğer tutulumu ile karşımıza çıkmakla birlikte diğer organlarda da karşımıza çıkmaktadır (dissemine aspergilloz, santral sinir sistemi, sinüziti, endokardit, göz, deri tutulumu ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz) ve son yıllarda görülme sıklığı artmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.09.2020 tarih ve KAEK-689 sayılı karar ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınmıştır.

3.1. Çalışma Hasta Grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kök Hücre Nakli Ünitesinde 12.01.2000 ile 03.12.2020 yılları arasında hematolojik malignensi nedeni ile kök hücre nakli yapılmış ve 100 gün boyunca takip edilebilen çocuk hastaları dahil ettik.

3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- 2000-2020 yılları arasında hematolojik malignensi nedeni ile allojenik kök hücre transplantasyonu yapılmış hematolojik malignensi hastaları,
- Nakilden sonra yaşadığı sürece en az 100 gün kök hücre nakil kliniği ve çocuk kök hücre polikliniğinde izlenmiş ve tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- Tekrarlayan nakiller,
- Hastane tıbbi veri kayıt sisteminde kayıtlarında değerlendirilmesi planlanan verilere ulaşamayan hastalar.

3.4. Hasta Dosyalarından Taranan Veriler

- Hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın adı.
- Doku uyumu, kök hücrenin kaynağı (perifer, kemik iliği, kordon kanı), vericinin özelliği (MSD, MUD), nötrofil ve trombosit engraftman günleri, hazırlık rejimi, GVHH profilaksisinde kullanılan immünsupresif ajanlar.
- TVI uygulanması, ATG kullanımı, steroid kullanımı, GVHH varlığı, GVHH tutulan organ ve şiddeti, hastanın sağ kalım durumu araştırıldı.
- Kan akımı enfeksiyonlarını engraftman öncesi dönem ve engraftman sonrası ilk 100 güne kadar olan dönem olarak 2 döneme ayırarak inceledik.
- Enfeksiyonlara yönelik hasta dosyalarından, kateter ve perifer kan kültürü, CMV PCR, adenovirüs PCR, EBV PCR, aspergillus antijeni pozitifliği ve bu enfeksiyonların başlangıç zamanı incelendi.

3.5. Enfeksiyon Kontrolü

Tüm hastaların bakımı için standart önlemler kullanıldı. Bunlar;

- Odalarda yüksek verimli partikül hava (HEPA) filtreleri kullanıldı, odalarda camlar kapalı tutuldu,
- El hijyenine yüksek önem verildi,
- Katater bakımı rutin olarak günlük yapıldı,
- Gıda güvenliğine büyük önem verildi, tüm hastalar düşük bakterili diyet ile beslendi,
- Refakatçi ve hasta gün aşırı banyo yaptırıldı

3.6. Kök Hücre Nakli Alıcılarında Febril Nötropeni Tedavisi

Febril nötropeni; absolü nötrofil sayısı (ANS)'nın $<500/\text{mm}^3$ veya 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ olması beklenen çocuk kanser olgularında ateşin oral ölçümde

>38,3°C bulunması, $\geq 38^{\circ}\text{C}$ bir saatten uzun süre devam etmesi veya 12 saat içinde iki kez $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ölçümü olarak tanımlandı.

Kliniğimizde febril nötropenisi olan her hastaya kateter ve perifer kan kültürleri alınarak geniş spektrumlu, antipseudomonal beta laktam grubu antibiyotik başlandı (sefepim, meropenem, imipenem, piperasilin – tazobactam).

Diğer antibiyotikler (örneğin; aminoglikozidler, florokinolonlar ve/veya vankomisin), komplike ve (örneğin hipotansiyon ve/veya zihinsel durum değişiklikleri) fokal bulguları (örneğin, pnömoni veya selülit) olan hastalarda başlangıç rejimine eklendi. Ağır mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, intraabdominal enfeksiyon (nötropenik enterokolit [tifilit] dahil), pelvik enfeksiyon veya anaerobik bakteremi kanıtı varsa, anaerobik kapsamlı antibiyotikler dahil edildi. Antibiyotik tedavisine rağmen ateşi dirençli giden, 4 günden uzun ateşi olan hastalara mutlaka ampirik antifungal tedavi başlandı.

3.7. Enfeksiyöz Hastalıklar Açısından İzlem

Kök hücre nakli yapılan hastalara haftada iki gün CMV PCR ve Aspergillus antijeni, EBV PCR, adenovirus PCR testleri düzenli olarak bakıldı, CMV PCR kopya sayısının 2 kez >400 kopya/ml çıkması durumunda iv. gansiklovir/foskarnet tedavisi başlandı. Aspergillus antijenin 2 kez >0,65'in üzeri olması, eşlik eden klinik bulguların varlığı veya 96 saattir devam eden ateşte antifungal tedavi eklendi.

3.8. Kök Hücre Nakli Alıcılarına Rutin Antimikrobiyal Profilaksi

1- Pneumocystis Jiroveci Profilaksisi: TMP-SMX hazırlama rejimi ile birlikte başlanıp -1. güne kadar her gün verildi, 30. günde tekrar başlandı ve 1 yıl devam edildi (5 mg/kg/gün; po günde 2 doz).

2- Antiviral Profilaksi: Antiviral profilaksi amacıyla asiklovir uygulandı. Asiklovir -7. günde İV olarak başlanıp, +28-35. güne kadar İV daha sonra da PO olarak devam edildi, immünsüpressif tedavi ile birlikte genellikle +6. ayda kesildi (500 mg/m²/doz).

3- Antifungal Profilaksi: Antifungal profilaksi amacıyla flukonazol HKHT öncesi -7. günde PO başlanıp, 5 mg/kg/gün, tek doz olarak uygulandı, immünsupresif tedavi ile birlikte kesildi.

4- Antibakteriyel Profilaksi: Antibakteriyel profilaksi amacıyla siprofloksasin kullanıldı. Siprofloksasin -7. günde başlandı. Eğer o dönemde İV geniş spektrumlu antibiyotik başlanmışsa daha erken kesildi. Hastanın immünsupresif tedavisi kesilene kadar devam edildi (15 mg/kg/gün PO veya İV günde 2 doz).

5- İntravenöz İmmüoglobulin (IVIG): HKHT öncesi -1. günde başlanarak hastanede yatış süresince haftada bir kez, üniteden taburcu olduktan sonra da haftalık Ig G düzeyi görülerek IgG <500 mg/dl olması halinde 0,5 gr/kg İV olarak uygulandı.

3.9. Pozitif Kan Kültürüne Yaklaşım

Kan kültüründe aşağıdaki mikroorganizmalardan herhangi birinin üremesi her zaman anlamlı kabul edildi:

- 1- *Staphylococcus aureus*,
- 2- *Streptococcus pneumoniae*,
- 3- A Grubu *Streptococcus*,
- 4- *Enterobacteriaceae*,
- 5- *Haemophilus influenzae*,
- 6- *Pseudomonas aeruginosa*,
- 7- *Candida* türleri.

Kan kültüründe aşağıdaki mikroorganizmaların varlığı klinik olarak korelasyonla birlikte anlamlı kabul edildi:

- Enterokok,
- Viridans streptokok.

Aşağıdaki organizmaların genellikle kan kültürü kontaminantları olduğu bulunmuştur. Ancak bazı durumlarda bu bakteriler klinik olarak önemli olabilir; bu nedenle, anlamlılık oluşturmak için kliniği ile birlikte karar verildi.

- *Koagulaz-Negative Staphylococci*,

- *Corynebacterium* türleri ('difteroidler' olarak da anılır),
- *C.* (eski adıyla *Propionibacterium*) *acnes*,
- *Bacillus* türleri,
- *Micrococcus* türleri.

Klinik doğrulamada hastanın ateşi, beyaz küre sayısı, hemodinamik durumu dikkate alındı.

3.10. Tanımlar

Hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili tanımlar

Hematopoetik kök hücre naklini 3 döneme ayırıp incelendi.

- a) Transplantasyon öncesi dönem:** Hazırlık rejiminin başlanıp kök hücre transfüzyonu yapılana kadar (0. güne kadar) geçen dönem.
- b) Transplantasyon sonrası erken dönem:** Kök hücre infüzyonundan sonraki ilk 100 gündür, kendi içinde 2 döneme ayrılır.
 - 1- Engraftman öncesi dönem: 0. günden nötrofil engraftmanına kadar geçen süredir
 - 2- Engraftman sonrası dönem: nötrofil engraftmanından sonra 100 güne kadar geçen süredir
- c) Transplantasyon sonrası geç dönem:** HKHT'dan 100. günden sonraki dönem.

Nötrofil Engraftmanı: arka arkaya 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ olduğu ilk günü veya $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde görüldüğü ilk gündür.

Trombosit Engraftmanı: 7 gün desteksiz trombosit sayısının ardışık 3 gün $>20.000/\text{mm}^3$ ve bunu izleyen günlerde $>50.000/\text{mm}^3$ olduğu 1. gündür

Graft Versust Host Hastalığı: sağlıklı donörden alınan hematopoetik kök hücrelerdeki vericiye ait sağlam T lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyondur. Çoklu organ tutulumu yapabilen bir komplikasyondur.

3.11. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler n (%) ve sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hastalarda bakteriyemi oluşumu ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=159) %54,1'i kadın ve yaş ortalaması $8,7 \pm 4,8$ (min:0; maks:18) yıldır. 89 hastaya (%56) ALL ve 52 hastaya (%36,7) AML tanısı konulmuştur. ALL tanısı alan hastaların %79,1'inde pre B-ALL ve %20,9'unda T-ALL olduğu görülmüştür. Hastaların %46,8'inin donör tipi MSD, %39,3'ünün MUD ve %13,9'unun MFD'dir. 67 hastanın (%42,1) kök hücre kaynağı periferik kök hücre, 82 hastanın (%51,5) kemik iliği ve 10 hastanın (%6,3) ise kordon kanı olarak belirlenmiştir. 107 hastada (%68,2) tam uyum görülürken, 36 hastada (%22,9) 1 MM (mismatch), 14 hastada (%8,9) haploidentik nakil donörü olarak saptandı. En sık uygulanan hazırlık rejimleri sırasıyla; etoposid (%20,8), busulfan-etoposid-siklofosfamid (%20,1), busulfan-siklofosfamid-melfelan (%18,9), busulfan-siklofosfamid (%17) ve fludarabin-busulfan-tiotepa (%15,7) olarak bulunmuştur. Hastaların %92,4'ünde ilk 30 günde nötrofil engraftmanı ve %72,6'sında trombosit engraftmanı görülmüştür. Ortalama nötrofil engraftman zamanı $13,9 \pm 4,2$ ve trombosit engraftman zamanı $19,6 \pm 9,2$ gündür. Hastaların genel özellikleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri

Değişkenler	n	%
Yaş, ort±SS/min-maks	8,7±4,8	0-18
Cinsiyet		
Kadın	86	54,1
Erkek	73	45,9
Tanı		
ALL	89	56
AML	52	32,7
JMML	8	5,0
MDS	6	3,8
Diğer	4	2,5
ALL tipi		
Pre B-ALL	53	79,1
T-ALL	14	20,9
Donör tipi		
MSD	74	46,8
MFD	22	13,9
MUD	62	39,3
Kök hücre kaynağı		
Periferik Kök Hücre	67	42,1
KI	82	51,6
Kordon Kanı	10	6,3
Uyum		
Tam Uyumlu	107	68,2
1 MM	36	22,9
Haploidentik Kök Hücre Donörü	14	8,9
Hazırlık rejimi		
FLU-BU-Tiotepa	25	15,7
BU-ET-CY	32	20,1
BU-ET	6	3,8
BU-CY	27	17
FLU-MEL	4	2,5
BU-CY-MEL	30	18,9
ET	33	20,8
FLU-Cy	-	-
Tiotepa-FLU-Treosulfan	2	1,3
İlk 30 gün nötrofil engraftman	146	92,4
Nötrofil engraftman zamanı (gün), ort±SS/min-maks	13,9±4,2	9-34
İlk 30 gün trombosit engraftman	114	72,6
Trombosit engraftman zamanı (gün), ort±SS/min-maks	19,6±9,2	5-57

FLU: fludarabin, BU: busulfan, MEL: melfalan, ET: etoposid, CY: siklofosamid

Hastaların GVHH profilaksisi dağılımları incelendiğinde, en sık uygulanan profilaksi türlerinin siklosporin - metotreksat (%36,1), siklosporin – ATG - metotreksat (%23,2) ve siklosporin (%22,6) olduğu belirlenmiştir. Hastaların %40,1'i steroid, %28,6'sı TVI ve %35,8'i ATG tedavisi almıştır. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımı

Tedaviler	n	%
GVHD profilaksisi		
Csa-MTX	56	36,1
Csa-ATG-MTX	36	23,2
Csa-MPZ	1	0,6
Tacro-MTX-MPZ	1	0,6
ATG- Csa	14	9,0
Tacro-MTX	4	2,6
Csa	35	22,6
Tacro-MTX-MPZ-ATG	1	0,6
Csa-ATG-MMF-MTX	3	1,9
Csa-MPZ-ATG	1	0,6
Csa-MMF	3	1,9
Steroid		
Almadı	94	59,9
Aldı	63	40,1
TVI		
Almadı	113	71,1
Aldı	46	28,9
ATG		
Almadı	102	64,2
Aldı	57	35,8

Csa: siklosporin, **Tacro:** takrolimus, **MTX:** metotreksat, **MPZ:** metilprednizolon, **ATG:** antitimosit globülin, **MMF:** mikofenolat mofetil

Hastaların %59,1'inde erken dönemde enfeksiyon görülürken %23,9'unda engraftman öncesi, %28,3'ünde engraftman sonrası ve %6,9'unda engraftman öncesi ve sonrası enfeksiyon tespit edilmiştir. Hastaların 49'unda (%30,8) kan akımında mikrobiyolojik olarak dökümente edilen bakteriyel enfeksiyon

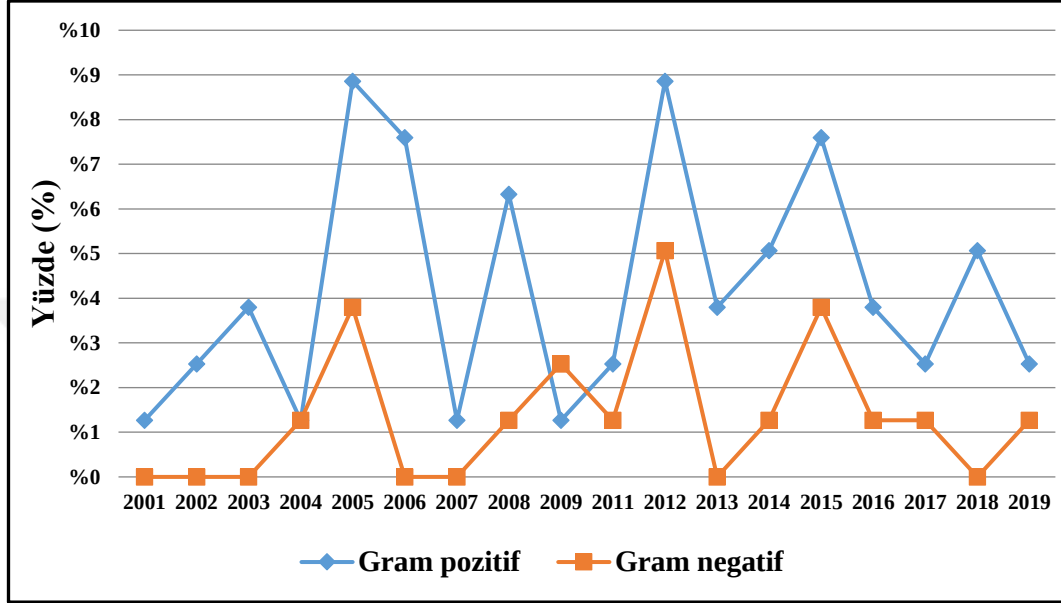
gözlenmiş olup, 20'sinde (%12,6) engraftman öncesi, 19'unda (%11,9) engraftman sonrası ve 10'unda (%6,3) da hem engraftman öncesi hem de sonrası bakteriyemi gözlenmiştir. Hastaların %37,7'sinde viral enfeksiyon tespit edilirken 20'sinde (%12,6) engraftman öncesi, %24,5'inde engraftman sonrası ve bir kişide hem engraftman öncesi hem de sonrası viral enfeksiyon olduğu belirlenmiştir. Hastalardan 3'ünde (%1,9) kan kültüründe mikrobiyolojik olarak dökümente edilerek mantar enfeksiyon tanısı konulmuş ve tamamının engraftman sonrası olduğu görülmüştür. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası enfeksiyon varlığı ile ilişkili tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası enfeksiyon varlığına göre dağılımı

Enfeksiyonlar	n	%
Erken enfeksiyon	94	59,1
Engraftman öncesi	38	23,9
Engraftman sonrası	45	28,3
Engraftman öncesi ve sonrası	11	6,9
Bakteriyel enfeksiyon	49	30,8
Engraftman öncesi	20	12,6
Engraftman sonrası	19	11,9
Engraftman öncesi ve sonrası	10	6,3
Viral enfeksiyon	60	37,7
Engraftman öncesi	20	12,6
Engraftman sonrası	39	24,5
Engraftman öncesi ve sonrası	1	0,6
Mantar enfeksiyon	3	1,9
Engraftman öncesi	-	-
Engraftman sonrası	3	1,9
Engraftman öncesi ve sonrası	-	-

Hastalarda mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış 79 kan akımında bakteriyel enfeksiyon tespit edilmiştir. Bu bakterilerin yıllara göre dağılımı incelendiğinde, özellikle 2005 (%8,86), 2006 (%7,59), 2008 (%6,33), 2012 (%8,86), 2014 (%5,06), 2015 (%7,59) ve 2018 (%5,06) yıllarında gram pozitif, 2005 (%3,8), 2012 (%5,06) ve 2015 (%3,8) yıllarında ise gram negatif bakterilerde artış olduğu

görülmektedir. Genel olarak gram pozitif ve negatif bakterilerin yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde, gram pozitif bakteri oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Gram pozitif ve negatif bakteri oranlarının yıllara göre dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gram pozitif ve negatif bakteri oranlarının yıllara göre dağılımı

Üç hastada (%6,3) karbapenem direnci, 7 hastada (%14,9) ESBL pozitifliği ve 5 hastada da (%83,3) ampisilin direnci saptanmıştır. Mevcut *enterococcus* üremelerinin hiçbirinde vankomisin ve linezolid direncine rastlanmamıştır. Hastaların karbapenem ve enterokoklardaki ampisilin direnci ve ESBL pozitifliğine göre dağılımı Tablo 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların karbapenem direnci ve ESBL pozitifliğine göre dağılımı

	n	%
Karbapenem direnci		
Yok	45	93,8
Var	3	6,3
ESBL +		
Yok	40	85,1
Var	7	14,9
Enterekoklarda Ampisilin direnci		
Yok	1	16,7
Ampisilin	5	83,3

Hastaların 72'sinde (%46,8) AGVHH gelişmiştir, sırasıyla 66'sında (%44) deri, 24 hastada (%14,9) gastrointestinal sistem, 13 hastada (%8,7) karaciğer tutulumu belirlenmiştir. Hastaların AGVHH gelişimi ve tutulan organa göre dağılımı Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Hastaların AGVHH gelişimi ve tutulan organa göre dağılımı

	n	%
AGVHH		
Yok	82	53,2
Var	72	46,8
Deri		
Yok	84	56,0
Var	66	44,0
Karaciğer		
Yok	136	91,3
Var	13	8,7
Gastrointestinal sistem		
Yok	126	85,1
Var	24	14,9

Hastalarımızda kan akımında 79 bakteriyel enfeksiyon üremesi saptandı. Bunların 38'i (%48,1) engraftman öncesi ve 41'i (%51,9) engraftman sonrası gözlenmiştir. Engraftman öncesi en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; *Koagulase-negative Staphylococci* (%52,63), *E. coli* (%15,78) ve *Enterococcus*

faecium (%13,15) olarak belirlenmiştir. Engraftman sonrası en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; Koagulase-negative Staphylococci (%53,65) ve *Esheria coli* (%7,14) bakterisidir. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası bakteri türlerine göre dağılımı Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası bakteri türlerine göre dağılımı

Bakteriler, n (%)	Engraftman öncesi (n=38)	Engraftman sonrası (n=41)
Gram pozitif		
<i>Koagulase-negative Staphylococci</i>	20 (52,63)	22 (53,65)
<i>Enterococcus species</i>	1 (2,63)	1 (2,44)
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (2,63)	1 (2,44)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (13,15)	2 (4,87)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (2,63)	2 (4,87)
<i>Streptococcus acidominis</i>	-	1 (2,44)
<i>Staphylococcus aerius</i>	1 (2,63)	-
<i>Pediococcus acidilactici</i>	1 (2,63)	1 (2,44)
<i>Difteroid basil</i>	- (2,63)	1 (2,44)
Gram negatif		
<i>Esheria coli</i>	6 (15,78)	3 (7,14)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	2 (4,87)
<i>Pseudomonas species</i>	1 (2,63)	1 (2,44)
<i>Klebsiella pneumonie</i>	1 (2,63)	2 (4,87)
<i>Acinetobacter species</i>	-	1 (2,44)
<i>Acinetobacter baumanii</i>	-	1 (2,44)

Hastalardan 61’inde toplamda 64 viremi saptanmış olup, bunların 22’si (%34,4) engraftman öncesi ve 42’si (%65,6) engraftman sonrası gözlenmiştir. Engraftman öncesi virüslerin dağılımı incelendiğinde, 20’si (%90,9) CMV, 1 (%4,5) EBV ve 1 (%4,5) adenovirüs tespit edilmiştir. Engraftman sonrası ise 38 (%90,5) CMV, 3 (%7,1) EBV ve 1 adet (%2,4) adenovirüs saptanmıştır. Hastaların 2’sinde EBV ve CMV koenfeksiyon, 1’inde de adenovirüs ve CMV koenfeksiyonu olarak tespit edildi. Hastalarda tespit edilen virüslerin engraftman öncesi ve sonrasına göre dağılımı Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası viral enfeksiyon türlerine göre dağılımı

Virüsler, n (%)	Engraftman öncesi (n=22)	Engraftman sonrası (n=42)
CMV	20 (90,9)	38 (90,5)
EBV	1 (4,5)	3 (7,1)
Adeno	1 (4,5)	1 (2,4)

Engraftman öncesi hastalarda kan akımında mantar enfeksiyonu gözlenmezken, engraftman sonrası bir hastada (%33,3) *Candida SPP*, bir hastada (%33,3) *Fusarium* ve bir hastada (%33,3) *Candida guilliermondii* görülmüştür. Hastaların 14'ünde aspergillus üremesi mevcuttu, bunlardan 4'ü engraftman öncesi dönemde 10'u engraftman sonrası saptandı Hastaların engraftman öncesi ve sonrası mantar enfeksiyon türlerine göre dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların engraftman öncesi ve sonrası mantar enfeksiyon türlerine göre dağılımı

Mantarlar, n (%)	Engraftman öncesi (n=4)	Engraftman sonrası (n=13)
<i>Candida SPP</i>	-	1 (7,6)
<i>Candida Gallinarum</i>	-	-
<i>Fusarium</i>	-	1 (7,6)
<i>Candida Guilliermondii</i>	-	1 (7,6)
<i>Aspergillus</i>	4	10 (76,9)

Hastaların erken enfeksiyon varlığına göre yaş ($p=0,264$) ve cinsiyetleri ($p=0,214$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Erken enfeksiyon görülen hastalarda ALL tanısı (%60,6) ve görülmeyenlerde de AML tanısı (%41,5) alan hasta oranı daha yüksek gözlene de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,204$). ALL tanısı konan hastaların erken enfeksiyon varlığına göre ALL alt tipi dağılımı benzer bulunmuştur ($p=0,999$). Hastaların erken enfeksiyon durumuna göre donör tipi ($p=0,448$), kök hücre kaynağı ($p=0,367$), HLA uyum oranları ($p=0,631$) ve hazırlık rejimleri ($p=0,254$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlk 30 günde nötrofil ($p=0,763$) ve trombosit ($p=0,357$) engraftman görülme yüzdeleri iki grup arasında benzerdir. Erken enfeksiyon varlığına göre hastaların nötrofil ($p=0,924$) ve trombosit ($p=0,990$) engraftman zamanları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastaların erken enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri Tablo 4.9'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.9. Hastaların erken enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri

Değişkenler	Yok (n=65)	Var (n=94)	p
Yaş	10 (0-18)	8,5 (0-17)	0,264
Cinsiyet			
Kadın	39 (60)	47 (50)	0,214
Erkek	26 (40)	47 (50)	
Tanı			
ALL	32 (49,2)	57 (60,6)	0,144
AML	27 (41,5)	25 (26,6)	
JMML	1 (1,5)	7 (7,4)	
MDS	3 (4,6)	3 (3,2)	
Diğer	2 (3,1)	2 (2,1)	
ALL tipi			
Pre B-ALL	19 (79,2)	34 (79,1)	0,999
T-ALL	5 (20,8)	9 (20,9)	
Donör tipi			
MSD	33 (50,8)	41 (44,1)	0,297
MFD	11 (16,9)	11 (11,8)	
MUD	21 (32,3)	41 (44,1)	
Kök hücre kaynağı			
Periferik kök hücre	30 (46,2)	37 (39,4)	0,367
KI	33 (50,8)	49 (52,1)	
Kordon Kanı	2 (3,1)	8 (8,5)	
Uyum			
Tam uyumlu	44 (69,8)	63 (67)	0,521
1 mm	12 (19)	24 (25,5)	
Haploidentik kök hücre donörü	7 (11,2)	7 (7,5)	
Hazırlık rejimi			
FLU-BU-Tiotepa	12 (18,5)	13 (13,8)	0,254
BU-ET-CY	10 (15,4)	22 (23,4)	
BU-ET	3 (4,6)	3 (3,2)	
BU-CY	14 (21,5)	13 (13,8)	
FLU-MEL	0 (0)	4 (4,3)	
BU-CY-MEL	15 (23,1)	15 (16)	
ET	10 (15,4)	23 (24,5)	
FLU-CY	-	-	
Tiotepa-FLU-Treosulfan	1 (1,5)	1 (1,1)	
İlk 30 gün nötrofil engraftman	60 (93,8)	86 (91,5)	0,763
Nötrofil engraftman zamanı (gün)	13 (9-28)	13 (9-34)	0,924
İlk 30 gün trombosit engraftman	49 (76,6)	65 (69,9)	0,357
Trombosit engraftman zamanı (gün)	17 (7-43)	17 (5-57)	0,990

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test

Hastalarda erken enfeksiyon varlığına göre GVHH profilaksisi dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p=0,219$). Erken enfeksiyon görülen hastalarda steroid ($p=0,008$) ve TVI ($p=0,015$) tedavisi alma oranı enfeksiyon görülmeyen hastalara göre daha yüksektir, AGVHH olanlarda erken enfeksiyon oranı daha yüksektir ($p=0,002$). ATG tedavisi alma ($p=0,439$), lösemi varlığı ($p=0,541$) ve sağ kalım oranları ($p=0,510$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hastaların erken enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları Tablo 4.10’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.10. Hastaların erken enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları

Tedaviler	Yok (n=65)	Var (n=94)	p
GVHD profilaksisi			
Csa-MTX	22 (34,4)	34 (37,4)	0,219
Csa-ATG-MTX	13 (20,3)	23 (25,3)	
Csa-MPZ	1 (1,6)	0 (0)	
Tacro-MTX-MPZ	1 (1,6)	0 (0)	
ATG- Csa	4 (6,3)	10 (11)	
Tacro-MTX	0 (0)	4 (4,4)	
Csa	18 (28,1)	17 (18,7)	
Tacro-MTX-MPZ-ATG	1 (1,6)	0 (0)	
Csa-ATG-MMF-MTX	2 (3,1)	1 (1,1)	
Csa-MPZ-ATG	0 (0)	1 (1,1)	
Csa-MMF	2 (3,1)	1 (1,1)	
Steroid			
Almadı	47 (72,3)	47 (51,1)	0,008
Aldı	18 (27,7)	45 (48,9)	
TVI			
Almadı	53 (81,5)	60 (63,8)	0,015
Aldı	12 (18,5)	34 (36,2)	
ATG			
Almadı	44 (67,7)	58 (61,7)	0,439
Aldı	21 (32,3)	36 (38,3)	
AGVHH			
Yok	43 (68,3)	39 (42,9)	0,002
Var	20 (31,7)	52 (57,1)	
Lösemi varlığı			
Yok	34 (59,6)	55 (64,7)	0,541
Var	23 (40,4)	30 (35,3)	
Sağkalım			
Sağ	25 (56,8)	40 (50,6)	0,510
Ex	19 (43,2)	39 (49,4)	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Hastalarda kan akımında bakteriyel enfeksiyon varlığına göre yaş ($p=0,818$) ve cinsiyet ($p=0,604$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Grupların tanı dağılımları benzer bulunmuştur ($p=0,533$). ALL tanısı alan hastaların ALL tipi oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p=0,999$). Bakteriyel enfeksiyon varlığına göre donör tipi ($p=0,773$) ve doku uyumu ($p=0,546$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Kan akımında bakteriyel enfeksiyon görülmeyen hastalarda kök hücre kaynağının kemik iliği olma oranı (%57,3) yüksektir, kan akımında bakteriyel enfeksiyon gelişen hastalarda ise kordon kanı olma oranı (%14,3) daha yüksek izlenmiştir ($p=0,008$). Bakteriyel enfeksiyon gelişmeyen hastaların %24,5'ine ve gelişen hastaların ise %12,2'sine hazırlık rejimi olarak etoposid uygulanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Diğer taraftan, bakteriyel enfeksiyon görülen hastalarda busulfan – etoposid - siklofosfamid rejimi uygulanma oranı (%34,7) görülmeyenlere göre (%13,6) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$). İlk 30 günde nötrofil engraftman görülme oranları ($p=0,192$) ve nötrofil engraftman günleri ($p=0,841$) bakteriyel enfeksiyon varlığına göre fark göstermemektedir. Bakteriyel enfeksiyona göre trombosit engraftman zamanları fark göstermezken ($p=0,914$), bakteriyel enfeksiyon oluşmayan grupta ilk 30 günde trombosit engraftmanı oranı (%78) oluşan hasta grubuna göre (%60,4) daha yüksek gözlenmiştir ($p=0,023$). Hastaların bakteriyel enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri Tablo 4.11'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.11. Hastaların bakteriyel enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri

Değişkenler	Yok (n=110)	Var (n=49)	p
Yaş	9 (0-18)	9 (1-17)	0,818
Cinsiyet			
Kadın	61 (55,5)	25 (51)	0,604
Erkek	49 (44,5)	24 (49)	
Tanı			
ALL	63 (57,3)	26 (53,1)	0,543
AML	35 (31,8)	17 (34,7)	
JMML	4 (3,6)	4 (8,2)	
MDS	4 (3,6)	2 (4,1)	
Diğer	4 (3,6)	0 (0)	
ALL tipi			
Pre B-ALL	39 (78)	14 (82,4)	0,999
T-ALL	11 (22)	3 (17,6)	
Donör tipi			
MSD	53 (48,2)	21 (43,8)	0,773
MFD	14 (12,7)	8 (16,6)	
MUD	43 (39,1)	19 (39,6)	
Kök hücre kaynağı			
Periferik Kök Hücre	44 (40) ^a	23 (46,9) ^a	0,008
KI	63 (57,3) ^a	19 (38,8) ^b	
Kordon Kanı	3 (2,7) ^a	7 (14,3) ^b	
Uyum			
Tam uyumlu	76 (70,4)	31 (63,3)	0,546
1 MM	24 (22,2)	12 (24,5)	
Haploidentik Nakil Donörü	8 (7,4)	6 (12,2)	
Hazırlık rejimi			
FLU-BU-Tiotepa	21 (19,1) ^a	4 (8,2) ^a	0,013
BU-ET-CY	15 (13,6) ^a	17 (34,7) ^b	
BU-ET	4 (3,6) ^a	2 (4,1) ^a	
BU-CY	19 (17,3) ^a	8 (16,3) ^a	
FLU-MEL	1 (0,9) ^a	3 (6,1) ^a	
BU-CY-MEL	22 (20) ^a	8 (16,3) ^a	
ET	27 (24,5) ^a	6 (12,2) ^b	
FLU-CY	-	-	
Tiotepa-FLU-Treosulfan	1 (0,9) ^a	1 (2) ^a	
İlk 30 gün nötrofil engraftman	103 (94,5)	43 (87,8)	0,192
Nötrofil engraftman zamanı (gün)	13 (9-34)	12,5 (9-34)	0,841
İlk 30 gün trombosit engraftman	85 (78)	29 (60,4)	0,023
Trombosit engraftman zamanı (gün)	17 (6-48)	18 (5-57)	0,914

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

Hastaların bakteriyel enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler incelendiğinde, GVHH profilaksisi dağılımı ($p=0,246$), steroid ($p=0,141$), TVI ($p=0,947$) ve ATG ($p=0,839$) tedavisi alma oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Hastaların bakteriyel enfeksiyona göre AGVHH gelişimi ($p=0,379$), hastalık varlığı ($p=0,908$) ve sağkalım oranları ($p=0,828$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Hastaların bakteriyel enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumlarına ait analiz sonuçları Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Hastaların bakteriyel enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları

Tedaviler	Yok (n=110)	Var (n=49)	p
GVHD profilaksisi			
Csa-MTX	34 (31,8)	22 (45,8)	0,246
Csa-ATG-MTX	27 (25,2)	9 (18,8)	
Csa-MPZ	1 (0,9)	0 (0)	
Tacro-MTX-MPZ	1 (0,9)	0 (0)	
Csa -ATG	10 (9,3)	4 (8,3)	
Tacro-MTX	1 (0,9)	3 (6,3)	
Csa	28 (26,2)	7 (14,6)	
Tacro-MTX-MPZ-ATG	1 (0,9)	0 (0)	
Csa-ATG-MMF-MTX	2 (1,9)	1 (2,1)	
Csa-MPZ-ATG	0 (0)	1 (2,1)	
Csa-MMF	2 (1,9)	1 (2,1)	
Steroid			
Almadı	70 (63,6)	24 (51,1)	0,141
Aldı	40 (36,4)	23 (48,9)	
TVI			
Almadı	78 (70,9)	35 (71,4)	0,947
Aldı	32 (29,1)	14 (28,6)	
ATG			
Almadı	70 (63,6)	32 (65,3)	0,839
Aldı	40 (36,4)	17 (34,7)	
AGHVD			
Yok	60 (55,6)	22 (47,8)	0,379
Var	48 (44,4)	24 (52,2)	
Lösemi varlığı			
Yok	63 (62,4)	26 (63,4)	0,908
Var	38 (37,6)	15 (36,6)	
Sağkalım			
Sağ	46 (53,5)	19 (51,4)	0,828
Ex	40 (46,5)	18 (48,6)	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Hastalarda viral enfeksiyon varlığına göre yaş ($p=0,852$) ve cinsiyet ($p=0,633$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grupların tanı dağılımları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,775$). ALL tanısı alan hastaların ALL alt tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,548$). Viral enfeksiyon varlığına göre kök hücre kaynağı ($p=0,547$), doku uyumu ($p=0,693$) ve hazırlık rejimi ($p=0,659$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Viral enfeksiyon gelişen hastaların donör tipinin MUD ve gelişmeyen hastaların donör tipinin MSD olma oranı daha yüksek gözlenirse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,055$). İlk 30 günde nötrofil engraftman görülme oranları ($p=0,999$), nötrofil engraftman zamanları ($p=0,660$), ilk 30 günde trombosit engraftman görülme oranları ($p=0,756$) ve trombosit engraftman zamanları ($p=0,679$) viral enfeksiyon varlığına göre anlamlı fark göstermemektedir. Hastaların viral enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri Tablo 4.13'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.13. Hastaların viral enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri

Değişkenler	Yok (n=99)	Var (n=60)	p
Yaş	9 (0-18)	9 (0-17)	0,852
Cinsiyet			
Kadın	55 (55,6)	31 (51,7)	0,633
Erkek	44 (44,4)	29 (48,3)	
Tanı			
ALL	50 (50,5)	39 (65)	0,385
AML	37 (37,4)	15 (25)	
JMML	6 (6,1)	2 (3,3)	
MDS	4 (4)	2 (3,3)	
Diğer	2 (2)	2 (3,3)	
ALL tipi			
pre B-ALL	27 (75)	26 (83,9)	0,548
T-ALL	9 (25)	5 (16,1)	
Donör tipi			
MSD	53 (53,5)	21 (35,6)	0,055
MFD	14 (14,2)	8 (13,6)	
MUD	32 (32,3)	30 (50,8)	

Tablo 4.13 (Devam). Hastaların viral enfeksiyon varlığına göre genel özellikleri

Değişkenler	Yok (n=99)	Var (n=60)	P
Kök hücre kaynağı			
Periferik Kök Hücre	41 (41,4)	26 (43,3)	0,547
KI	50 (50,5)	32 (53,3)	
Kordon Kanı	8 (8,1)	2 (3,3)	
Uyum			
Tam uyumlu	66 (68)	41 (68,3)	0,693
1 mm	21 (21,6)	15 (25)	
Haploidentik Nakil Donörü	10 (10,4)	4 (6,7)	
Hazırlık rejimi			
FLU-BU-Tiotepa	14 (14,1)	11 (18,3)	0,659
BU-ET-CY	21 (21,2)	11 (18,3)	
BU-ET	5 (5,1)	1 (1,7)	
BU-CY	17 (17,2)	10 (16,7)	
FLU-MEL	2 (2)	2 (3,3)	
BU-CY-MEL	21 (21,2)	9 (15)	
ET	17 (17,2)	16 (26,7)	
FLU-CY	-	-	
Tiotepa-FLU-Treosulfan	2 (2)	0 (0)	
İlk 30 gün nötrofil engraftman	90 (91,8)	56 (93,3)	0,999
Nötrofil engraftman zamanı (gün)	13 (9-34)	12 (9-34)	0,660
İlk 30 gün trombosit engraftman	72 (73,5)	42 (71,2)	0,756
Trombosit engraftman zamanı (gün)	18 (5-47)	16 (6-57)	0,679

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastalarda viral enfeksiyon varlığına göre GVHH profilaksisi dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p=0,195$). Viral enfeksiyon görülen hastalarda steroid ($p=0,009$) ve ATG ($p=0,027$) tedavisi alma oranı enfeksiyon görülmeyen hastalara göre daha yüksektir. Viral enfeksiyon görülen hastalarda AGVHH gelişim oranı (%67,8) görülmeyenlere göre (%33,7) daha yüksektir ($p<0,001$). Gruplara göre TVI tedavisi alma ($p=0,341$), hastalık varlığı ($p=0,500$) ve sağkalım oranları ($p=0,365$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hastaların viral enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları Tablo 4.14'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.14. Hastaların viral enfeksiyon varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları

Tedaviler	Yok (n=99)	Var (n=60)	p
GVHD profilaksisi			
Csa-MTX	38 (39,2)	18 (31)	
Csa-ATG-MTX	16 (16,5)	20 (34,5)	
Csa-MPZ	1 (1)	0 (0)	
Tacro-MTX-MPZ	1 (1)	0 (0)	
Csa-ATG	8 (8,2)	6 (10,3)	
Tacro-MTX	2 (2,1)	2 (3,4)	0,195
Csa	25 (25,8)	10 (17,2)	
Tacro-MTX-MPZ-ATG	1 (1)	0 (0)	
Csa-ATG-MMF-MTX	2 (2,1)	1 (1,7)	
Csa-MPZ-ATG	0 (0)	1 (1,7)	
Csa-MMF	3 (3,1)	0 (0)	
Steroid			
Almadı	67 (67,7)	27 (46,6)	
Aldı	32 (32,3)	31 (53,4)	0,009
TVI			
Almadı	73 (73,7)	40 (66,7)	
Aldı	26 (26,3)	20 (33,3)	0,341
ATG			
Almadı	70 (70,7)	32 (53,3)	
Aldı	29 (29,3)	28 (46,7)	0,027
AGVHH			
Yok	63 (66,3)	19 (32,2)	
Var	32 (33,7)	40 (67,8)	<0,001
Lösemi varlığı			
Yok	52 (60,5)	37 (66,1)	
Var	34 (39,5)	19 (33,9)	0,500
Sağkalım			
Sağ	40 (56,3)	25 (48,1)	
Ex	31 (43,7)	27 (51,9)	0,365

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastalarda aspergillus varlığına göre yaş ($p=0,430$) ve cinsiyet ($p=0,810$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Grupların tanı dağılımları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,491$). Aspergillus gelişen ve ALL tanısı alan hastaların tamamında ($n=6$) B-ALL tip gözlenirken, aspergillus gelişmeyen ve ALL tanısı alan hastalarda T-ALL tipin daha yüksek oranda olduğu belirlenmiş, fakat bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,330$). Aspergillus varlığına göre donör tipi ($p=0,583$), kök hücre kaynağı ($p=0,450$) ve

doku uyumu ($p=0,242$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Aspergillus gelişmeyen hastalarda busulfan-siklofosamid rejiminin (%18,6) ve gelişen hastalarda fludarabin-melfelan rejiminin (%14,3) uygulanma oranı daha yüksektir ($p=0,042$). İlk 30 günde nötrofil engraftman görülme oranları ($p=0,999$) ve nötrofil engraftman zamanları ($p=0,345$) aspergillus varlığına göre anlamlı fark göstermemektedir. İlk 30 günde trombosit engraftmanı görülme oranı aspergillus gelişmeyen hastalarda daha yüksek izlenmiş, fakat bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,210$). Aspergillus gelişen hastalarda trombosit engraftman gelişme zamanı daha yüksek bulunurken bu farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,169$). Hastaların aspergillus varlığına göre genel özellikleri Tablo 4.15'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.15. Hastaların aspergillus varlığına göre genel özellikleri

Değişkenler	Yok (n=145)	Var (n=14)	P
Yaş	9 (0-18)	10 (1-17)	0,430
Cinsiyet			
Kadın	78 (53,8)	8 (57,1)	0,810
Erkek	67 (46,2)	6 (42,9)	
Tanı			
ALL	80 (55,2)	9 (64,3)	0,590
AML	49 (33,8)	3 (21,4)	
JMML	7 (4,8)	1 (7,1)	
MDS	5 (3,4)	1 (7,1)	
Diğer	4 (2,8)	0 (0)	
ALL tipi			
Pre B-ALL	47 (77)	6 (100)	0,330
T-ALL	14 (23)	0 (0)	
Donör tipi			
MSD	69 (47,9)	5 (35,7)	0,583
MFD	19 (13,2)	3 (21,4)	
MUD	56 (38,9)	6 (42,9)	
Kök hücre kaynağı			
Periferik Kök Hücre	62 (42,8)	5 (35,7)	0,450
KI	73 (50,3)	9 (64,3)	
Kordon Kanı	10 (6,9)	0 (0)	

Tablo 4.15 (Devam). Hastaların aspergillus varlığına göre genel özellikleri

Değişkenler	Yok (n=145)	Var (n=14)	p
Uyum			
Tam uyumlu	100 (69,9)	7 (50)	0,242
1 mm	31 (21,7)	5 (35,7)	
Haploidentik Nakil Donörü	12 (8,4)	2 (14,3)	
Hazırlık rejimi			
FLU-BU-Tiotepa	21 (14,5) ^a	4 (28,6) ^a	0,042
BU-ET-CY	31 (21,4) ^a	1 (7,1) ^a	
BU-ET	6 (4,1) ^a	0 (0) ^a	
BU-CY	27 (18,6) ^a	0 (0) ^b	
FLU-MEL	2 (1,4) ^a	2 (14,3) ^b	
BU-CY-MEL	27 (18,6) ^a	3 (21,4) ^a	
ET	29 (20) ^a	4 (28,6) ^a	
FLU-CY	-	-	
Tiotepa-FLU-Treosulfan	2 (1,4) ^a	0 (0) ^a	
İlk 30 gün nötrofil engraftman	133 (92,4)	13 (92,9)	0,999
Nötrofil engraftman zamanı (gün)	13 (9-34)	13 (10-22)	0,345
İlk 30 gün trombosit engraftman	106 (74,1)	8 (57,1)	0,210
Trombosit engraftman zamanı (gün)	17 (5-57)	25 (12-33)	0,169

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir.

Hastalarda aspergillus varlığına göre GVHH profilaksisi dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (p=0,261). Aspergillus varlığına göre hastalarda steroid (p=0,898), TVI (p=0,232) ve ATG (p=0,567) tedavisi alma oranı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Gruplara göre AGVHH gelişimi (p=0,759) ve hastalık varlığının (p=0,106) istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir. Aspergillus gelişen hastalarda mortalite oranı (%69,2) gelişmeyen hastalara göre (%44,5) daha yüksek bulunsada bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,092). Hastaların aspergillus varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları Tablo 4.16'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.16. Hastaların aspergillus varlığına göre aldıkları tedaviler ve son durumları

Tedaviler	Yok (n=145)	Var (n=14)	p
GVHH profilaksisi			
Csa-MTX	54 (38)	2 (15,4)	0,261
Csa-ATG-MTX	32 (22,5)	4 (30,8)	
Csa-MPZ	1 (0,7)	0 (0)	
Tacro-MTX-MPZ	1 (0,7)	0 (0)	
Csa-ATG	13 (9,2)	1 (7,7)	
Tacro-MTX	2 (1,4)	2 (15,4)	
Csa	31 (21,8)	4 (30,8)	
Tacro-MTX-MPZ-ATG	1 (0,7)	0 (0)	
Csa-ATG-MMF-MTX	3 (2,1)	0 (0)	
Csa-MPZ-ATG	1 (0,7)	0 (0)	
Csa-MMF	3 (2,1)	0 (0)	
Steroid			
Almadı	86 (59,7)	8 (61,5)	0,898
Aldı	58 (40,3)	5 (38,5)	
TVI			
Almadı	105 (72,4)	8 (57,1)	0,232
Aldı	40 (27,6)	6 (42,9)	
ATG			
Almadı	94 (64,8)	8 (57,1)	0,567
Aldı	51 (35,2)	6 (42,9)	
AGVHH			
Yok	74 (52,9)	8 (57,1)	0,759
Var	66 (47,1)	6 (42,9)	
Lösemi varlığı			
Yok	83 (64,8)	6 (42,9)	0,106
Var	45 (35,2)	8 (57,1)	
Sağkalım			
Sağ	61 (55,5)	4 (30,8)	0,092
Ex	49 (44,5)	9 (69,2)	

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastalarda bakteriyemi oluşumu ile bağımsız olarak ilişkili faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 4.17’de incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda, hastalarda donör tipi, kök hücre kaynağı, doku uyumu, steroid tedavisi alma ve ilk 30 günde trombosit ve nötrofil engraftmanı görülmesi bakteriyemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmemiştir ($p>0,05$). Hazırlık rejimi olarak busulfan-etoposid-siklofosamid uygulanan hastalarda bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Odds ratio [OR]: 4,049; %95 Güven aralığı [GA]: 1,508-10,872; $p=0,006$).

Tablo 4.17. Hastalarda bakteriyemi oluşumunu etkileyen risk faktörleri

	OR (%95GA)	p
Donör tipi		
MSD	Referans	-
MFD	1,936 (0,436-8,592)	0,385
MUD	0,836 (0,299-2,336)	0,732
Kök hücre kaynağı		
Periferik kök hücre	Referans	-
KI	0,787 (0,319-1,941)	0,603
Kordon kanı	3,912 (0,717-21,355)	0,115
Hazırlık rejimi (BU-ET-CY)	4,049 (1,508-10,872)	0,006
Uyum		
Tam uyumlu	Referans	-
1 mm	1,304 (0,432-3,937)	0,637
Haploidentik Kök Hücre Donörü	1,044 (0,202-5,378)	0,959
Steroid	1,608 (0,743-3,478)	0,228
İlk 30 gün trombosit engraftman	0,434 (0,173-1,088)	0,075
İlk 30 gün nötrofil engraftman	1,324 (0,238-7,377)	0,749

5. TARTIŞMA

Allojenik kök hücre transplantasyonu, özellikle akut lösemiler olmak üzere birçok hematolojik malignite için tedavi edici bir seçenek olarak kabul edilir (28). Kan akımı enfeksiyonunun etiyojisi ve antibiyotik duyarlılığındaki eğilimlerin bilinmesi çok önemlidir, çünkü etkin antibiyotik tedavisine kadar geçen süre hastalarda sağ kalım ile yakından ilişkilidir (17).

Çalışmamızda kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların ortalama yaşı 8.7, kadın erkek oranı 1.17:1, ortalama nötrofil engraftman günü 13 olarak tespit edilmiştir. Yine çalışmamızda kök hücre kaynağı olarak %51 kemik iliği, %42 perifer kök hücre, %6 kordon kanı kullanılmıştır. Hastalarımızın %68'inde (107 hasta) HLA tam uyumlu nakil gerçekleştirildi.

Ahmed Youssef ve arkadaşlarının Mısır'da yaptığı çalışmada kök hücre nakli yapılan hastalarda ortalama yaş 8.4, kadın erkek oranı 1.7:1, nötrofil engraftman günü ortalama 13 olarak tespit etmişler. Youssef ve arkadaşları kök hücre kaynağı olarak %89 kemik iliği, %13 perifer kök hücre %2 kordon kanı kullanmış olup; yaş, cinsiyet ve nötrofil engraftman günü açısından bizim çalışmamızla benzer verileri mevcuttu. Bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalarının %92'sinde HLA tam uyumlu donör ile HKHT gerçekleştirmişler (5).

Perez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kök hücre nakli yapılan ortalama yaş 7.9 kök hücre kaynağı olarak %56 kemik iliği, %53 perifer kök hücre %4 kordon kanı kullanılmış olup, bu veriler bizim çalışmamızla benzerdi (31).

Yine ülkemizde Aksoylar ve arkadaşlarının yaptığı flukonazol profilaksisi alan pediatrik allojenik hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında invaziv mantar enfeksiyonlarının riskleri ve sonuçlarını tarayan çok merkezli bir çalışmada ortalama kök hücre nakli yaşı 7.1 olarak saptanmış, %70,3 HLA tam uyumlu donör ile kök hücre nakli gerçekleştirilmiş olup bizim çalışmamızla benzer idi (32).

Youssef ve arkadaşları GVHH profilaksisi amacıyla %42,7 siklosporin + MTX kombinasyonu kullanmış olup, bizim hastalarımızda da benzer olarak %36,1 siklosporin + MTX kombinasyonu en sık kullanılan GVHH profilaksisidir.

Hastalarımızın %35,82'sine TVI (total vücut ışınlaması) uygulandı. TVI uygulamasındaki amaç vücuda yayılma olasılığı olan malign hücreleri yok etmek ve bağışıklık sistemini baskılamaktır. TVI uygulanan hastalar ile TVI uygulanmayan hastalar arasında kan akımı enfeksiyonuna yatkınlık yönünden inceleme yapıldığında anlamlı bir fark saptamadık. Literatüre baktığımızda Youssef ve arkadaşlarının çalışmasında da allojenik kök hücre naklinde hastaların %16'sına TVI uygulanan hastalarda kan akımı enfeksiyonu riskinin arttığına dair anlamlı farklılık bulunmamış.

GVHH profilaksisinde steroid kullanımının genel olarak enfeksiyonlara zemin hazırladığı bilinen bir gerçektir ve Youssef ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada steroid alan hastalarda bakteriyemi sıklığının arttığı saptanmıştır (p:0,01) (5). Ancak bizim çalışmamızda steroid kullanımı ile ön planda viral enfeksiyonların arttığı gösterilmiş olup, bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda steroid kullanımı ile bakteriyemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların %35,8'i (57/159) hazırlık rejiminde ATG almış olup yaptığımız istatistiksel değerlendirmede ATG alan grupla ATG almayan grup arasında kan akımı enfeksiyonu görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Literatürde yapılan taramalarda ATG ile ilgili kan akım enfeksiyonları ilişkisi arasında herhangi bir veriye rastlanmadı.

Çalışmamıza 159 hasta dahil olmuş olup, bunlardan 49 hastada (%30,8) 79 adet mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış kan akımı enfeksiyonu tespit ettik. Bakteriyemi olan hastaların 20'sinde (%12,6) engraftman öncesi, 19'unda (%11,9) engraftman sonrası ve 10'unda (%6,3) hem engraftman öncesi hem de sonrası bakteriyemi gözlenmiştir. Youssef ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya dahil olan hastalarda %37 oranında bakteriyemi gözlenmiş olup, %83,7'si engraftman öncesi, %16,3'ü engraftman sonrası tespit edilmiş. Perez ve arkadaşlarının Brezilya'daki yapmış olduğu çalışmada; transplantasyondan sonraki ilk 100 gün içinde %41,4'lük genel bir bakteremiyemi insidansı saptamışlar (27). Yurtdışı veriler ile hastane verilerimiz karşılaştırıldığında; bizim hastanemizde hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içerisinde bakteriyemi görülme oranı daha düşük saptanmıştır.

Bu çalışmayı planlamamızda amacımız hastanemizde kök hücre nakli alıcılarında görülen kan akımı enfeksiyonlarını daha yakından tanımak, mikrobiyolojik profile göre hedefe yönelik antibiyoterapi seçiminde hızlı davranmaktır. Bu amaçla taradığımız 2000 ile 2020 yılları arasında HKHT alıcılarında toplam 49 hastada 79 adet mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış kan kültüründe bakteriyel enfeksiyon tespit ettik. Kan kültüründeki bakteri üremelerinin 38'i (%48,1) engraftman öncesi ve 41'i (%51,9) engraftman sonrası ilk 100 gün içinde gözlenmiştir. Saptadığımız bakteriyemilerin ağırlıklı olarak en riskli dönem olan engraftman öncesi dönemde yoğunlaşmamasının sebebi kök hücre transplantasyon ünitesindeki hemşire bakımı ve sterilizasyonun üst düzeyde tutulması idi. Çalışmamız bu açıdan literatürden farklıdır.

Engraftman öncesi en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; *Koagulase-negative staphylococci* (%52,63), *Esheria coli* (%15,78) ve *Enterococcus faecium* (%13,15) olarak belirlenmiştir. Engraftman sonrası en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; *Koagulase-negative staphylococci* (%53,65) ve *Esheria coli* (%7,14) bakterisidir.

Genel olarak gram pozitif ve negatif bakterilerin yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde, gram pozitif bakteri oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu verilerimiz Youssef ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdi. Youssef ve arkadaşlarının çalışmasında %54,7 oranında gram pozitif bakteri üremesi olmuş, en sık görülen bakteri türü KNS (%36,7) ikinci sırada en sık görülen bakteri türü de *E.coli* (%17,7) olarak tespit edilmiştir (5).

Yine Perez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya 111 hasta dahil edilmiş, 46 tane hastada 62 adet mikrobiyolojik olarak kan kültürü üremesi saptanmış. 37 tane gram negatif bakteri 25 tane de gram pozitif bakteri tespit edilmiş olup, ön planda gram negatif bakterilerin ürediği ve izole edilen ana gram-negatif bakterinin *Klebsiella pneumoniae* (%51, n=19) olduğu tespit edilmiştir. Gram pozitif bakteriler arasından da en sık görülen bakteri KNS'dir (%76, n=19) (27).

ABD'de yapılan pediatrik hematoloji / onkoloji ve kök hücre nakli hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonu sonrası sonuçlarını inceleyen 17 merkezin katıldığı bir çalışmada ise ön planda gram pozitif bakterilerin görüldüğü

bunlardan birinci sırada *streptococcus viridans* (167/957, %17), ikinci sırada *KNS* (150/957, %15), gram negatif bakterilerden en sık görülen bakteri *E.coli* (89/157, %8) görülmüştür (33).

Candida'ya bağlı gelişen enfeksiyonlar kök hücre nakli alıcılarında yüksek mortalite ile seyredabilmektedir. Kök hücre nakli alıcılarında mantar enfeksiyonları açısından literatürde çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Youssef ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada toplamda 2 (%1,4) hastada mikrobiyolojik olarak mantar enfeksiyonu tespit edilmiş olup, 2'si de engraftman öncesi dönemde görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada 3 (%1,9) hastada mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış mantar enfeksiyonuna mevcut idi ve tamamı engraftman sonrası döneme ait, mantar enfeksiyonu sıklığı açısından verilerimiz literatür ile uyumlu olup mantar enfeksiyonu görülme zamanı açısından farklılık tespit edilmiştir.

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış kan kültürü üremelerinde karbapenem türü antibiyotiklere direnç gelişimi açısından bakıldığında toplam 79 tane kan kültürü üremesinde 3 tane kan kültüründe karbapenem direnci mevcuttu. Karbapenem direnci olan bakteriler sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa*, *Pediococcus acidilactici* ve *Enterococcus species*'dir. Bu sonuç bize göstermektedir ki hastanemizde henüz karbapenem direnci yaygın değildir ancak imipenem, meropenem tedavisi altında dirençli ateşi olan hastalarda karbapenem direnci de akılda tutulup ampirik kolistin tedavisinin gündeme gelmesi doğru olacaktır (34).

Çalışmamızda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) direnci açısından tarandığında toplam 7 tane *Esherichia coli* üremesinde ESBL direnci tespit edilmiştir. Diğer gram negatif mikroorganizmalarda ESBL direncine saptanmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında ESBL direncine bakıldığında ünitemizin daha iyi durumda olduğu gösterilmiştir. Yurtdışı verilerinde ESBL direncinin fazla olmasının nedeni son yıllarda karbapenemlerin febril nütropeni ataklarında sık kullanılmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (35).

Kan kültürü üremelerimizde 7 *Enterococcus faecium*, 2 *Enterococcus species* üremesi mevcut olup, ampisiline direnç %83 saptanmıştır. Bütün *enterokoklar* vankomisin, linezolid ve teikoplanin duyarlıdır. Hastanemiz

vankomisin rezistans enterekok (VRE) üremesi son 20 yılda hiçbir kan kültüründe saptanmamıştır, Merkezimizde daha az VRE enfeksiyonu olduğu kanaatindeyiz (36,38).

Hastalarda bakteriyemi oluşumu ile bağımsız olarak ilişkili faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda, hastalarda donör tipi, kök hücre kaynağı, doku uyumu, steroid tedavisi alma ve ilk 30 günde trombosit ve nötrofil engraftmanı görülmesi bakteriyemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmemiştir ($p>0,05$). Hazırlık rejimi olarak busulfan-etoposid-siklofosamid uygulanan hastalarda bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Odds ratio [OR]: 3,795; %95 Güven aralığı [GA]: 1,39-10,366; $p=0,009$).

HKHT alıcılarında engraftman sonrası ilk 100 günde görülen kan akımı enfeksiyonlarına yatkınlığın en önemli sebeplerinden biri de GVHH profilaksisi amacıyla kullanılan immunsupresif tedavi ve graft versus host hastalığının kendisidir (37). Çalışmamıza dahil olan 159 hastadan 72 hastada (%46,8) AGVHH gelişmiştir. 66 hastada (%44) deri, 13 hastada (%8,7) karaciğer ve 24 hastada (%14,9) gastrointestinal sistem tutulumu belirlenmiştir. Çalışmamızda AGVHH sahip olmanın ön planda viral hastalıkların insidansını artırdığı görülmüştür ($p= <0,001$). Bu durumun sebebi hastalarımızda AGVHH profilaksisinde ön planda steroid tedavisinin kullanılması olduğunu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda 159 hasta toplam 14 hastada invaziv aspergilloz hastalığı saptandı (%8,8). Hastalarımızda aspergillus açısından predispozan faktörler değerlendirildiğinde steroid kullanımı, ATG kullanımı, TVI tedavisi, kök hücre kaynağı, donör tipi nötrofil ve trombosit engraftman zamanı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Hazırlık rejiminde fludarabin-melfelan kombinasyonu kullanılan hastalarda aspergillus hastalığı görülme oranı yüksek tespit edildi ($p=0,042$). Daha önce ülkemizde Aksoylar ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli çalışmada invaziv fungal enfeksiyon açısından ATG kullanımını ve AGVHH varlığını risk faktörü olarak tanımlamışlar (32). Bizim çalışmamızda ATG kullanımı ve AGVHH risk faktörü olarak anlamlı değildi, bu farklılığın sebebi invaziv aspergilloz enfeksiyona sahip hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

HKHT alıcılarında fırsatçı viral enfeksiyonlar çok sık karşımıza çıkmaktadır. Özellikle CMV reaktivasyonu hastalarımızda morbiditeyi ve mortaliteyi artıran önemli bir problemdir (38). Çalışma grubundaki 159 hastadan toplamda 64 adet viremi tespit ettik, bunlardan 58 (%90) tanesi CMV'ye bağlıydı. Saptadığımız CMV viremlerinin 20'si engraftman öncesi, 38'i de engraftman sonrası dönemde gerçekleşmişti. HKHT sonrası viremi ile ilişkili predispozan faktörler incelendiğinde viral enfeksiyon görülen hastalarda steroid ($p=0,009$) ve ATG ($p=0,027$) tedavisi alma oranı enfeksiyon görülmeyen hastalara göre daha yüksektir. Viral enfeksiyon görülen hastalarda AGVHH görülme oranının yüksek olması anlamlı olarak tespit edildi ($p<0,001$). Bu sonucumuz literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Yaptığımız çalışmada erken dönemde enfeksiyon (bakteriyel, viral, mantar) görülen hastalarda steroid ($p=0,008$) ve TVI ($p=0,015$) tedavisi alma oranı enfeksiyon görülmeyen hastalara göre daha yüksektir. AGVHH gelişme oranı erken dönemde enfeksiyon gelişen hastalarda (%57,1) gelişmeyenlere göre (%31,7) daha yüksek gözlenmiştir ($p=0,002$). Bu bize göstermektedir ki GVHH, TVI ve GVHH profilaksisi sırasında kullanılan steroid tedavisi genel olarak mantar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Bu hastalarda koruyucu önlemler açısından daha dikkatli olunmalı, antibiyoterapi değişikliği, antifungal, antiviral tedavi başlanması konusunda daha hızlı davranılmasını gerektiğini göstermektedir.

Ülkemizde de Tural Kara ve arkadaşlarının pediatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonları ile ilgili yapmış oldukları çalışmada ağırlıklı olarak gram negatif bakterileri tespit etmiş olup (%60,5) daha az oranda gram pozitif bakteri üremesine rastlamışlardır (39).

Bu veriler bize göstermektedir ki her kurumun kendi bünyesi içinde farklı kan kültürü üremeleri mevcut olup hastane ve bölgeler bazında değişiklikler görülebilmektedir. Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalar da göstermektedir ki günümüzde mortalite ve morbidite, uygun ampirik antimikrobiyal tedavi ile azaltılabilir. Merkezlerin kendi florasını ve antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinin bu konuda çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya 6 Ocak 2000 ve 6 Haziran 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği Kök Hücre Nakil Ünitesinde hematolojik malignensi tanısıyla allojenik kök hücre nakli yapılmış 159 çocuk hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar ilk 100 günde kan akımı enfeksiyonları ve ilişkili risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak şu sonuçlara ulaşıldı:

- Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=159) %54,1'i kadın ve çalışmamıza dahil olan hastaların yaş ortalaması 8,7 olarak tespit edildi.
- 89 hastaya (%56) ALL ve 52 hastaya (%32,7) AML tanısı konulmuştur. ALL tanısı alan hastaların %79'unda pre B-ALL ve %20'sinde T-ALL görülmüştür.
- Hastaların %46'sı donör tipi MSD, %39'u MUD, %13,9'u da MFD'dir.
- 67 hastanın (%42) kök hücre kaynağı periferik, 82 hastanın (%51) KI ve 10 hastanın (%6) ise kordon kanı olarak belirlenmiştir.
- 107 hastada (%68) HLA tam uyumlu nakil gerçekleştirilmiştir.
- Ortalama nötrofil engraftman zamanı $13,9 \pm 4,2$ ve trombosit engraftman zamanı $19,6 \pm 9,2$ gündür.
- En sık uygulanan hazırlık rejimleri sırasıyla; etoposid (%20), busulfan-etoposid-siklofosfamid (%20), busulfan-siklofosfamid-melfelan (%18), busulfan-siklofosfamid (%17) ve fludarabin-busulfan-tiotepa (%15) olarak bulunmuştur.
- Hastaların GVHH profilaksisi dağılımları incelendiğinde, en sık uygulanan profilaksisi tedavilerinin sırasıyla siklosporin-metotreksat (%36), siklosporin-ATG-metotreksat (%23) ve sadece siklosporin (%22,6) olduğu belirlenmiştir.
- Hastaların %40'ı steroid, %28'si TVI ve %35'i ATG tedavisi almıştır.
- 49 hastada (%30) kan akımında bakteriyemi gözlenmiş, 20'sinde (%12) engraftman öncesi, 19'unda (%12) engraftman sonrası ve 10'unda (%6) hem engraftman öncesi hem de sonrası bakteriyemi gözlenmiştir.

- Hastalardan 60'ında (%37) viremi enfeksiyon tespit edilirken 20'sinde (%12,6) engraftman öncesi, 39'unda (%24,5) engraftman sonrası ve bir kişide hem engraftman öncesi hem de sonrası viral enfeksiyon olduğu belirlenmiştir.
- Üç hastada (%1,9) kan kültüründe mantar üremesi olmuş ve tamamının engraftman sonrası olduğu görülmüştür.
- Çalışmamızda 49 hastada 79 adet mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış kan kültüründe bakteriyemi tespit edilmiştir.
- Hastalarımızda 61 tane gram pozitif bakteri, 18 tane gram negatif bakteri üremesi tespit edilmiş olup, ünitemizde yaygın olarak (%77) gram pozitif bakterilerin görüldüğü tespit edilmiştir.
- Engraftman öncesi en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; KNS (%52,63), *E.coli* (%15,78) ve *Enterococcus faecium* (%13,15) olarak belirlenmiştir.
- Bunların 38'i (%48,1) engraftman öncesi ve 41'i (%51,9) engraftman sonrası gözlenmiştir.
- Engraftman sonrası en sık görülen bakteri türleri sırasıyla; KNS (%53,65) ve *E.coli* (%7,14) bakterisidir.
- Engraftman öncesi hastalarda mantar enfeksiyonu gözlenmezken, engraftman sonrası bir hastada *Candida spp*, bir hastada *fusarium* ve bir hastada da *candida guilliermondii* görülmüştür.
- Hastalarda kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanımında bakteriyeminin daha az görüldüğü, kordon kanı kullanıldığında ise bakteriyeminin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.
- Bakteriyel enfeksiyon gelişmeyen hastaların %24'üne ve bakteriyemi gelişen hastaların ise %12'sine hazırlık rejimi olarak tek başına etoposid uygulanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur.
- Hazırlık rejimi olarak busulfan-etoposid-siklofosfamid uygulanan hastalarda bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,009).
- Hastalarda nötrofil engraftman günü gecikmesi ve ilk 30 günde nötrofil engraftmanı olmaması bakteriyemi sıklığını artırmamıştır.

- Transplantasyon sonrası ilk 30 günde trombosit engraftmanı görülmeyen hastalarda, ilk 30 günde trombosit engraftmanı görülen hastalara göre bakteriyemi gelişme oranı daha yüksek bulundu ($p=0,023$).
- Viral enfeksiyon görülen hastalarda steroid ($p=0,009$) ve ATG ($p=0,027$) tedavisi alma oranı enfeksiyon görülmeyen hastalara göre daha yüksektir. Viral enfeksiyon görülen hastalarda AGVHH gelişim oranı (%67,8) görülmeyenlere göre (%33,7) daha yüksektir ($p<0,001$).

Sonuç olarak hastanemizde kan akımında ön planda gram pozitif bakterileri görüldüğü saptanmıştır. Gram negatif mikroorganizmaların henüz karbapenem direncinin yaygın geliştirmedeği görülmüştür. Bakteriyeminin mortal komplikasyonlarının bu şartlarda uygun antibiyoterapi revizyonu ile önlenabilir olması hastanemiz açısından büyük avantajdır. Viral enfeksiyonlar açısından ise steroid kullanımı, ATG kullanımı ve GVHH varlığı büyük bir risk teşkil etmektedir. Ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan *Candida* enfeksiyonunun sıklığının literatür ile benzer olduğu görüldü.

7. ÖZET

Hematolojik Malignensi Primerinde Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Çocuk Hastalarda Transplantasyon Sonrası İlk 100 Günde Görülen Kan Akımı Enfeksiyonları

Bu çalışmada ülkemizin köklü ve deneyimli kuruluşlarından biri olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Transplantasyon merkezinde son 20 yıllık süreçte gelişen kan akımı enfeksiyonları ve bu enfeksiyonlarla ilişkili olabilecek predispozan faktörleri taradık. Kök hücre nakli sonrasında ciddi immünsupresif zaman geçiren hastalarda hastanemizin mikrobiyal florasını öngörerek olası bir enfeksiyon durumunda antibiyoterapi revizyonunda erken davranıp hastaların mortalite ve morbiditesini azaltmayı amaçladık.

Bu çalışmaya 12 Ocak 2000 ve 03 Aralık 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği Kök Hücre Nakil Ünitesinde hematolojik malignensi primerinde allojenik kök hücre nakli yapılmış 159 çocuk hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bakteriyemi gelişimi açısından risk faktörlerine bakıldığında kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılması bakteriyemi gelişmesi insidansını azalttığı görülmüştür. Hazırlık rejimi olarak busulfan-etoposid-siklofosfamid uygulanan hastalarda bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler sonucunda bakteriyemi gelişen hastalarda ön planda gram pozitif bakterilerin görüldüğü tespit edildi. Gram pozitif bakterilerden de en sık karşımıza çıkan *Koagulase-negative Staphylococci* idi. Daha az sıklıkta saptanan gram negatif mikroorganizmalarda henüz yaygın oranda karbapenem direnci gelişmediği gözlemlendi.

Kan akımı enfeksiyonlarının uygun tedavi ile mortalite ve morbiditesi önemli ölçüde azaltılabilir, bu konuda her ünitenin kendi mikrobiyal florasını bilmesinde büyük yarar vardır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignensi, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, kan akımı enfeksiyonları

8. ABSTRACT

Blood Stream Infections in Pediatric Patients in the First 100 Days After the Transplantation with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in A Hematologic Malignant Primary

In this study, we scanned the bloodstream infections that developed in the last 20 years and the predisposing factors that may be associated with these infections at Akdeniz University Faculty of Medicine Stem Cell Transplantation Center, which is one of the well-established and experienced institutions of our country. We aimed to reduce the mortality and morbidity of patients by knowing the microbial flora of our hospital and acting early in the revision of antibiotic therapy in case of a possible infection in patients undergoing severe immunosuppressive time after stem cell transplantation.

Medical records of 159 pediatric patients who underwent allogeneic stem cell transplantation in the primary hematologic malignancy at Akdeniz University Faculty of Medicine, Pediatric Hematology and Oncology Clinic Stem Cell Transplantation Unit between January 12 2000, and December 3 2020 were retrospectively reviewed. Considering the risk factors for the development of bacteremia it has been observed that the use of bone marrow as a source of stem cells reduces the incidence of bacteremia development. In patients who received busulfan-etoposide-cyclophosphamide as a preparatory regimen, the risk of bacteremia observed was higher.

It was determined that gram-positive bacteria were seen in the foreground in patients who developed bacteremia as a result of the data obtained from our study. The most common gram-positive bacteria observed was coagulase negative staphylococcus. Seeing the fact that carbapenem resistance has not yet developed in gram-negative microorganisms, which are detected less frequently was pleasing for our unit.

With appropriate treatment mortality and morbidity of bloodstream infections can be significantly reduced, and it is of great benefit for each unit to know its own microbial flora.

Key Words: Hematologic malignant primary, hematopoietic stem cell transplantation, blood stream infections



9. KAYNAKLAR

1. Hazar V, Karasu G, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yeşilipek A. Hematopoietic stem cell transplantation activity and trends at a pediatric transplantation center in Turkey during 1998-2008. *Turkish J Hematol* 2012; 29(2): 143–9. doi: 10.5505/tjh.2012.78300
2. Satwani P, Freedman JL, Chaudhury S, Jin Z, Levinson A, Foca MD, et al. A Multicenter Study of Bacterial Blood Stream Infections in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: The Role of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(4): 642–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.01.073>
3. Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dulley F, Oliveira MS, Shikanai-Yasuda MA, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: Risk factors for hospitalization and death. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2018; 61(November 2018): 1–5. doi: 10.1590/S1678-9946201961003
4. Busca A, Cavecchia I, Locatelli F, D'Ardia S, De Rosa FG, Marmont F, et al. Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: A single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2012; 14(1): 40–8. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00650.x
5. Youssef A, Hafez H, Madney Y, Elanany M, Hassanain O, Lehmann LE, et al. Incidence, risk factors, and outcome of blood stream infections during the first 100 days post-pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantations. *Pediatr Transplant* 2020; 24(1): 1–11. doi: 10.1111/petr.13610
6. Jianfeng Y, Guixin Z, Yuyan S, Rongli Z, Yi H, Jialin W, et al. Comparison of the curative effect of hematopoietic stem cell transplantation between unrelated donors and sibling donors in the treatment of adult acute myeloid leukemia. *Chin J Hematol* 2019; 40(6).

7. Yanir AD, Martinez CA, Sasa G, Leung K, Gottschalk S, Omer B, et al. Current Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia: Success, Failure and Future Perspectives—A Single-Center Experience, 2008 to 2016. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(7): 1424–31. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.001
8. Bayram İ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Arch Med Rev J* 2014; 23(1): 60–71. doi: 10.17827/aktd.35629
9. Kazancı EG, Bayhan T. Peripheral Stem Cell Collection Practices at Childhood. *J Dr Behcet Uz Child s Hosp* 2018; 8(2): 151–6. doi: 10.5222/buchd.2018.151
10. Baron F, Labopin M, Peniket A, Jindra P, Afanasyev B, Sanz MA, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2015; 121(7): 1048–55. doi: 10.1002/cncr.29163
11. Safayi SR, hahi F, Ghalamkari M, Mirzania M, Khatuni M, Hirmandi Niasar F. A Survey of Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Int J Organ Transplant Med* 2018; 9(3): 112-6. PMID: 30487958
12. Trajkovska I, Georgievski B, Cevreska L, Gacovski A, Hasan T, Nedeskaminova N. Early and Late Complications in Patients with Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cell – Case Report. *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5(3): 340–3. doi: 10.3889/oamjms.2017.038
13. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-lowie LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110(13): 4576–83. doi: 10.1182/blood-2007-06-097386

14. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: An update. *Blood* 2010; 115(19): 3861–8. doi: 10.1182/blood-2009-12-234096
15. Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood* 2010; 116(11): 1839–48. doi: 10.1182/blood-2010-04-278317
16. Akinboyo IC, Young RR, Spees LP, Heston SM, Smith MJ, Chang YC, et al. Microbiology and Risk Factors for Hospital-Associated Bloodstream Infections Among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(4): ofaa093. doi: 10.1093/ofid/ofaa093
17. Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, Mattsson J, Remberger M. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis* 2014; 16(1): 106–14. doi: 10.1111/tid.12175
18. Kikuchi M, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, et al. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2015; 17(1): 56–65. doi: 10.1111/tid.12345
19. 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. doi: 10.1016/j.jiac.2016.05.006
20. Rambaran KA, Seifert CF. Ciprofloxacin vs. levofloxacin for prophylaxis in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25(4): 884–90. doi: 10.1177/1078155218787286
21. Düver F, Weißbrich B, Eyrych M, Wölfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in

- pediatric patients - A single center 11-year analysis. PLoS One 2020; 15(2): e0228451 doi: 10.1371/journal.pone.0228451
22. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogenic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. Clin Infect Dis 2017; 65(11): 1884-96. doi: 10.1093/cid/cix690
 23. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, Kauffman CA, Avery RK, Husain S, et al. Infections in hematopoietic cell transplant recipients: Results from the organ transplant infection project, a multicenter, prospective, cohort study. Open Forum Infect Dis 2017; 4(2): ofx050. doi: 10.1093/ofid/ofx050
 24. Zając-Spychała O, Wachowiak J, Pieczonka A, Siewiera K, Frączkiewicz J, Kałwak K, et al. Bacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: incidence, epidemiology, and spectrum of pathogens: report of the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transpl Infect Dis 2016; 18(5): 690–8. doi: 10.1111/tid.12581
 25. Storek J, Geddes M, Khan F, Huard B, Helg C, Chalandon Y, et al. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. Semin Immunopathol 2008; 30(4): 425–37. doi: 10.1007/s00281-008-0132-5
 26. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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): 56-93. doi: 10.1093/cid/cir073
 27. Perez P, Patiño J, Estacio M, Pino J, Manzi E, Medina D. Bacteremia in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Transfus Cell Ther 2020; 42(1): 5–11. doi: 10.1016/j.htct.2019.05.006

28. Malagola M, Rambaldi B, Ravizzola G, Cattaneo C, Borlenghi E, Polverelli N, et al. Bacterial Blood Stream Infections Negatively Impact on Outcome of Patients Treated with Allogeneic Stem Cell Transplantation: 6 Years Single-Centre Experience Bacterial blood stream infections negatively impact on outcome of patients treated with allogeneic stem cell transplantation: 6 Years Single-Centre Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9(1): 2017036. doi: 10.4084/MJHID.2017.036
29. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40(7): 932–40. doi: 10.1086/428060
30. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001-2006; Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRNASNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50(8): 1091-100. doi: 10.1086/651263 <https://academic.oup.com/cid/article/50/8/1091/449252>
31. Perez P, Patino J, Estacio M, Pino J, Manzi E, Medina D. Bacteremia in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Transfus Cell Therapy* 2019; 2(1): 5–11. 10.1016/j.htct.2019.05.006
32. Hazar V, Tezcan Karasu G, Uygun V, Ozturk G, Kılıç SÇ, Küpesiz OA, Daloglu H. et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving fluconazole prophylaxis: a multicenter cohort study by the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Stud Group. *Med Mycol* 2019; 57(2): 161–70. doi: 10.1093/mmy/myy015
33. Dandoy CE, Kelley T, Gaur AH, Nagarajan R, Demmel K, Alonso PB, et al. Outcomes after bloodstream infection in hospitalized pediatric hematology/oncology and stem cell transplant patients. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(12): 1–9. doi: 10.1002/pbc.27978
34. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic

- Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(10): 1143–238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019
35. Ramya A, Sangeetha S, Lakshminarayana SA, Prakash R. Blood Stream Infection in Pediatric Patients of a Tertiary Care Hospital: A Bacteriological and Antimicrobial Profile. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 2017; 6(3): 1444–9. doi: 10.20546/ijcmas.2017.603.164
 36. Hefazi M, Damlaj M, Alkhateeb HB, Partain DK, Patel R, Razonable RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) colonization and bloodstream infection: prevalence, risk factors, and impact on early outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Transpl Infect Dis* 2016; 18(6): 913–20. doi: 10.1111/tid.12612
 37. Satwani P, Freedman JL, Chaudhury S, Jin Z, Levinson A, Foca MD, et al. A Multicenter Study of Bacterial Blood Stream Infections in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: The Role of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(4): 642–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.01.073>
 38. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; 10(4): 233–8. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.001
 39. Tural Kara T, Erat T, Yahşi A, Özdemir H, İleri T, İnce E, et al. Bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients: Six years' experience of a single center in Turkey. *Turkish J Med Sci* 2019; 49(4): 1157–64. doi: 10.3906/sag-1812-101