

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**Hematolojik Maligniteli Hastalarda Kemik İliği Nakli
Sonrasında Saptanan Enfeksiyonların
Sağkalım Üzerine Etkisi**

Dr. Pelin İrkören

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL- 2025

ULUSAL TEZ MERKEZİ REFERANS NO: 10703273

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**Hematolojik Maligniteli Hastalarda Kemik İliği Nakli
Sonrasında Saptanan İnfeksiyonların
Sağkalım Üzerine Etkisi**

Dr. Pelin İrkören

**İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Önder Ergönül**

İSTANBUL- 2025

ULUSAL TEZ MERKEZİ REFERANS NO: 10703273

**Hematolojik Maligniteli Hastalarda Kemik İliği Nakli Sonrasında Saptanan
İnfeksiyonların Sağkalım Üzerine Etkisi**

Dr. Pelin İrkören

Pelin İrkören tarafından yapılmış olan bu çalışma, aşağıda yer alan jüri üyelerimiz tarafından Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir

Jüri Üyeleri:	Ünvan / Ad-Soyad:	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Önder Ergönül	_____
Üye (Danışman)	Prof. Dr. Önder Ergönül	_____
Üye	Prof. Dr. Meltem Akay	_____
Üye	Doç. Dr. Şiran Keske	_____

Tarih: 24.02.2025

ONAY

Bu tez çalışması, 24.02.2025 tarihinde İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Pelin İrkören

TEŞEKKÜR SAYFASI

Koç Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim süresince her zaman bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız, tez danışmanım ve KUISCID Direktörü Sayın Prof. Dr. Önder Ergönül'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimime büyük katkıları ve emekleri olan Prof. Dr. Süda Tekin'e ve Uzm. Dr. Mahir Kapmaz'a, Doç Dr. Şiran Keske'ye, başta Dr. Oğuz Usta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ederim.

Mikrobiyoloji eğitimim, araştırmalarımındaki katkıları ve destekleri için başta KUISCID direktör yardımcısı Sayın Prof. Dr. Füsun Can'a, Nazlı Ataç'a ve Melih Uygun'a, Koç Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Yeşim Beşli, Özlem Çakır Günbay ve Betül Gölçek başta olmak üzere bütün ekibe teşekkür ederim. Yakın zamanda kaybettiğimiz Uzm. Dr. Bilge Emine Dikenelli'yi saygı ve özlemlerle anarım.

Her konuda desteklerini hissettiğim Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Meltem Akay'a, Prof. Dr. Sinem Civriz Bozdağ'a, Doç. Dr. Ümit Barbaros Üre'ye, Uzm. Dr. Emre Osmanbaşoğlu'na ve tüm hematoloji ekibine teşekkür ederim.

*Uzmanlık eğitimi sürecimde her zaman desteklerini hissettiğim;
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Barış Ata'ya,
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi eski dönem dekanı Prof. Dr. Şükrü Dilege'ye,
Koç Üniversitesi Hastanesi Başhekimisi Sayın Erdal Aksoy'a,
tüm başhekim yardımcılara ve başhekimlik koordinasyon merkezi çalışanlarına saygılarımı iletir, teşekkürlerimi sunarım.*

*Her zaman bana yol gösteren, her sorunda kapısını çalabildiğim, her süreçte bana özveriyle sonsuz destek olan teyzem Prof. Dr. Figen Atalay'a,
Hayatımın bütün aşamalarında yanımda olan, bana inanan, desteklerini ve sevgilerini hiç esirgemeyen canım annem Şeniz İrkören'e, babam Zafer İrkören'e, kardeşim Uğur İrkören'e, ayrıca her zaman desteklerini hissettiğim sevgili arkadaşlarıma gönülden teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.*

ÖZET

Hematolojik Maligniteli Hastalarda Kemik İliği Nakli Sonrasında Saptanan İnfeksiyonların Sağkalım Üzerine Etkisi

Pelin İrkören

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

24.02.2025

Giriş: Hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) infeksiyöz komplikasyonlar, mortalitenin önemli nedenidir. Antimikrobiyal direncin yüksek saptandığı bir merkezde, HKHN sonrası infeksiyonları ve sağkalıma etkisini tanımlamayı amaçladık.

Yöntem: Koç Üniversitesi Hastanesi'nde 2016-2024 yılları arasında hematolojik malignite nedeniyle HKHN yapılan 18 yaşından büyük 522 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik ve klinik özellikler kaydedildi. İlk 100 günde bakteriyemi etkenleri ve direnç oranları saptandı. İnvaziv aspergilloz (İA) gelişimini artıran faktörler için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. Allojeneik nakil yapılan hasta grubunda Sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonu için risk faktörleri analiz edildi. Mortaliteyi belirleyen faktörlerden, cinsiyet, yaş, hematolojik tanı, relaps/refrakter (R/R) hastalık, nakil türü ve sayısı, kan dolaşımı infeksiyonları (KDI), İA ve CMV bağımsız değişkenler olarak belirlendi. Çok değişkenli analizde 30 ve 100 günde mortalite sonlanım kabul edildi, lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hematolojik tanıları non-Hodgkin lenfoma (%36), multipl miyelom (%33), Hodgkin lenfoma (%11), akut miyeloid lösemi (%9.5), akut lenfoblastik lösemi (%5) ve miyelodisplastik sendrom (%2) olarak gruplandırıldı. Allojeneik nakil ve R/R hastalık olması, mortalitenin infeksiyon dışı nedenleriydi.

Gram negatif (GN) bakteriyemiler (%73), Gram pozitif bakteriyemilere (%24) göre daha yüksek oranda saptandı. GN bakteriyemiler içinde ise en sık *Escherichia coli* (%32) ve *Klebsiella pneumoniae* (%30) izole edildi. Fenotipik karbapenem direnci en fazla *Klebsiella pneumoniae*'de %71 görüldü, bu izolatlar içinde en sık OXA-48 karbapenemaz pozitifliği (%43) saptandı. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemilerinin 30 günlük mortaliteyi 3.6-7.6 kat oranında artırdığı saptandı. Bakteriyel etkenler içinde sadece *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi hem 30 hem 100 günde mortalite için anlamıydı.

IA tanısı allojeneik nakil yapılanların %19'unda, otolog nakil yapılanların %10'unda konuldu. Tek başına IA mortaliteyi artıran diğer bir önemli faktördü. Uzamış nötrofil engrafmanı ve sistemik steroid tedavisi almak, IA için risk faktörleriydi. CMV dahil diğer infeksiyonların mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Genel mortalite oranları 30 günde %5, 100 günde %10 olarak saptandı.

Sonuç: Hematopoietik kök hücre naklinden sonra gelişen infeksiyonlar sağkalımı olumsuz etkilemektedir. İnfeksiyon nedenli mortalitenin başlıca iki nedeni karbapenem direncinin yüksek saptandığı *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri ve İA olarak saptanmıştır. İlk 30 günde GN bakteriyemiler mortaliteyi anlamlı derecede artırmıştır. Bakteriyemi etkenleri içinde *Escherichia coli* istatistiksel olarak daha fazla saptanmasına rağmen, karbapenem direncinin düşük olması nedeniyle engrafman sonrası dönemde sağkalım üzerine olumsuz etki izlenmemiştir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemilerinde ise etkin tedavi seçeneklerinin kısıtlı olmasından dolayı hem 30 hem 100 günde mortalite anlamlı olarak artmıştır. Diğer bakteriyel, fungal ve viral etkenlerin sağkalım üzerine doğrudan bir etkisi gösterilememiştir. Antimikrobiyal yönetim ve infeksiyon kontrol önlemleri HKHN hastalarının sağ kalımı için kritik öneme sahiptir. **Anahtar Kelimeler:** Mortalite, kemik iliği nakli, kan dolaşımı infeksiyonları

ABSTRACT

The Impact of Infections on Survival in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Pelin İrkören

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

24.02.2025

Introduction: Infectious complications in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are significant causes of mortality. We aimed to describe post-HSCT infections and their impact on survival in a center with high antimicrobial resistance rates.

Method: We reviewed patients over the age of 18 with hematological malignancies who had HSCT at Koç University Hospital between 2016 and 2024. Demographic and clinical features were noted. The bacterial agents and resistance rates in bloodstream infections (BSI) during the first 100 days were determined. Univariate and multivariate analysis were performed for increasing factors of invasive aspergillosis (IA). Risk factors for Cytomegalovirus (CMV) reactivation were analyzed in the allogeneic HSCT group. Independent variables identified as potential predictors of mortality included gender, age, hematologic diagnosis, relapsed/refractory (R/R) disease, type and number of transplants, BSI, IA and CMV. A multivariate logistic regression analysis was conducted, with 30-day and 100-day mortality as the endpoints, and backward selection was performed in logistic regression.

Results: The diagnoses of 522 patients were grouped as non-Hodgkin lymphoma (%36), multiple myeloma (%33), Hodgkin lymphoma (%11), acute myeloid leukemia (%9.5), acute lymphoblastic leukemia (%5) and myelodysplastic syndrome (%2).

Gram-negative (GN) bacteremia (%73) was more frequently isolated compared to Gram-positive bacteremia (%24%). Among GN bacteremia cases, *Escherichia coli* (%32) and *Klebsiella pneumoniae* (%30) were the most common pathogens. Phenotypic carbapenem resistance was most frequently observed in *Klebsiella pneumoniae* (%71), with OXA-48 carbapenemase positivity (%43) being the most common resistance mechanism. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia were found to increase 30-day mortality by 3.6-7.6 times. Among bacterial pathogens, *Klebsiella pneumoniae* bacteremia was a significant factor for both 30-day and 100-day mortality.

IA was diagnosed in 19% of allogeneic and 10% of autologous transplant recipients. IA was identified as an independent predictor of increased mortality. Risk factors for IA were delayed neutrophil engraftment and systemic steroid use. Other infections, including CMV, had no significant impact on mortality. The overall mortality rates were 5% at 30 days and 10% at 100 days.

Conclusion: Infections complications of HSCT have adverse effect on survival. The primary causes of infection-related mortality were *Klebsiella pneumoniae* bacteremia with high carbapenem resistance and invasive aspergillosis. GN bacteremia significantly increased early mortality within the first 30 days. Although *Escherichia coli* was more frequently isolated, its low carbapenem resistance had been associated with better post-engraftment survival rates. In contrast, due to restricted therapeutic options, *Klebsiella pneumoniae* bacteremia with carbapenem resistance increased mortality at both 30 and 100 days. Other bacterial, fungal, and viral infections did not have a direct impact on survival. Effective antimicrobial stewardship and infection control measures are crucial for improving the survival of HSCT patients

Key words: Mortality, bone marrow transplant, blood stream infections

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Endikasyonları	2
2.1.1.Otolog Kök Hücre Nakli.....	4
2.1.2 Allojeneik Kök Hücre Nakli	4
2.2.Hematopoietik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimleri	4
2.3.Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Klinik Durumlar.....	7
2.3.1.Graft versus Host Hastalığı.....	7
2.3.2.İlaçlara Bağlı Toksisiteler	9
2.4.Hematopoietik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Antimikrobiyal Profilaksi.....	10
2.4.1.Bakteriyel İnfeksiyonlara Karşı Profilaksi	10
2.4.2.Viral İnfeksiyonlara Karşı Profilaksi	12
2.4.3.Fungal İnfeksiyonlara Karşı Profilaksi	15
2.4.4.Diğer Profilaksiler.....	17
2.5.Hematopoietik Kök Hücre Nakli Alıcılarında İnfeksiyon Riski	18
2.5.1.Pre-Engrafman Dönem	18
2.5.2.Erken Post-Engrafman Dönem	19

2.5.3.Geç Post-Engrafman Dönem	19
2.6.Hematopetik Kök Hücre Alıcılarında Mortalite ve Risk Faktörleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hastaların Özellikleri.....	22
3.2.Tanımlar.....	23
3.3.Mikrobiyolojik Değerlendirme	25
3.4.İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	27
4.2. Pre-engrafman ve Erken Post-Engrafman Dönemde Saptanan İnfeksiyonlar.....	31
4.2.1.Kan Dolaşımı İnfeksiyonları ve Bakteriyel Etkenler.....	32
4.2.2.İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar	35
4.2.4.Solunum Yolu İnfeksiyonları Etkenleri.....	39
4.3.Antimikrobiyal Tedavilerin Değerlendirilmesi	40
4.4.Mortalite Oranları ve Etki Eden Faktörler.....	42
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7.KAYNAKLAR	54
8.EKLER.....	60

TABLO LİSTESİ

- Tablo 2.1: Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan hastalıklar ve durumlar.
- Tablo 2.2: Miyeloablatif rejimlerde kullanılan seçenekler.
- Tablo 2.3: Graft-versus-Host hastalığı evrelemesi.
- Tablo 2.4: Hematolojik hastalarda febril nötropeni gelişmesi ile ilgili risk faktörleri.
- Tablo 2.5: Viral infeksiyonlar için profilaksi önerileri.
- Tablo 2.6: ECIL-10 rehberine göre antifungal profilaksi önerileri.
- Tablo 2.7: Hematopoietik kök hücre nakli için komorbidite indeksi.
- Tablo 3.1: Hasta takibinde not edilen değişkenler.
- Tablo 3.2: Karbapenemaz genlerinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması.
- Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri ve özgeçmişleri.
- Tablo 4.2: Hastaların hematolojik özellikleri.
- Tablo 4.3: Pre-engrafman ve erken post-engrafman dönemde klinik infeksiyon tanıları.
- Tablo 4.4: Atak bazında ilk 100 günde gelişen bakteriyemi etkenleri ve fenotipik direnç oranları.
- Tablo 4.5: İnvaziv aspergilloz dağılımı ve sıklığı.
- Tablo 4.6: Nakil sonrası 100 günde invaziv aspergilloz (olası, muhtemel ve kesin) gelişimi için risk faktörleri.
- Tablo 4.7: İnvaziv aspergilloz gelişimini artıran faktörlerin çok değişkenli analizi.
- Tablo 4.8: Viral etkenler ve reaktivasyon sıklıklarının nakil sonrası 100 gün içinde dağılımı.
- Tablo 4.9: Allojeneik nakil yapılan kişilerde ilk 100 günde CMV reaktivasyonu risk faktörleri.
- Tablo 4.10: Alt ve üst solunum yolu etkenlerinin nakil sonrası 100 gün içinde sağkalıma göre dağılımı.
- Tablo 4.11: Nakil öncesi başlanan profilaktik antibiyotik ve antifungal tedaviler.
- Tablo 4.12: İnfeksiyon ve relaps ilişkili mortalite oranları.
- Tablo 4.13: Mortaliteyi 30 gün için etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi.
- Tablo 4.14: Mortaliteyi 100 gün için etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi.
- Tablo 4.15: Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Hematopoietik kök hücre nakli sonrasında immün iyileşme.

Şekil 2.2: Nakil sonrası dönemlere göre olası infeksiyon etkenleri.

Şekil 4.1: Nötrofil ve trombosit engraftman günlerinin dağılımı.

Şekil 4.2: Nakil sürecinde saptanan maksimum C-Reaktif Protein (CRP) (mg/dL) (a) ve prokalsitonin (ng/dL) (b) değerlerinin dağılımı.

Şekil 4.3: Kan dolaşımı infeksiyonları için (a.) primer ve sekonder bakteriyemi ve (b.) bakteriyemi kaynaklarının dağılımı.

Şekil 4.4: *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında OXA-48, KPC-1 ve NDM-1 genlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü.

Şekil 4.5. Nakil sonrasında verilen antibiyotik tedavilerinin dağılımı.

Şekil 4.6: Nakil sonrasında verilen antifungal tedavilerin dağılımı.

Şekil 5.1: Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda saptanan infeksiyonların mortaliteye etkileri.

KISALTMALAR

AA: Aplastik anemi
ALL: Akut lenfoblastik lösemi
ALT: Alanin aminotransaminaz
AML: Akut miyeloid lösemi
AML: Akut miyeloid lösemi
ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
AST: Aspartat aminotransaminaz
Anti-HBc: Anti-Hepatit B çekirdek antikoru
Anti-HBs: Anti Hepatit B yüzey antikoru
BAL: Bronkoalveoler lavaj
BEAM: Karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan
BU: Busulfan
C. difficile: Clostridioides difficile
CMV: Sitomegalovirüs
CNI: Kalsinörin inhibitörü
CsA: Siklosporin A
Cy: Siklofosfamid
ÇİD: Çoklu ilaca dirençli
DFA: Direkt florasan antikor
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
E. coli: Escherichia coli
EBV: Epstein-Barr virüs
ECIL: Lösemi Enfeksiyonları Üzerine Avrupa Konferansı
FEV: Zorlu ekspiratuvar volüm
FLAG-IDA: Fludarabin, sitarabin, granülosit uyarıcı faktör, idarubisin
KUH: Koç Üniversitesi Hastanesi
FU: Fludarabin
G-CSF: Granülosit uyarıcı faktör
GDH: Glutamat dehidrogenaz
GNB: Gram negatif basil
GPK: Gram pozitif kok
Gy: Gray
GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
GVHH: Gaft-versus-Host hastalığı
GVL: Graft-versus-Lösemi
HBsAg: Hepatit B yüzey antijen
HEPA: Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı
HHV: Human herpes virüsler
HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli
HKHN-Kİ: Hematopoietik kök hücre nakli komorbidite indeksi

HL: Hodgkin lenfoma
HLA: İnsan lökosit antijeni
HSV: Herpes Simpleks Virus
IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IGRA: İnterferon gamma salınım testi
IV: İntravenöz
IgG: İmmünglobulin G
İA: İnvaziv aspergilloz
K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae
KD: Karbapenem dirençli
KDİ: Kan dolaşımı enfeksiyonu
KLL: Kronik lenfositik lösemi
KML: Kronik miyeloid lösemi
KPC-1: *K. pneumoniae* benzeri karbapenemaz
KUISCID: Koç Üniversitesi-İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi
Kİ-KDİ: Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
LTBI: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MALDI-TOF MS: Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon / iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi
MDS: Miyelodisplastik sendrom
MEL: Melfalan
MM: Multipl miyelom
MMF: Mikofenolat mofetil
MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*
MTX: Metotreksat
Maks: Maksimum
Min: Minimum
NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NDM-1: New Delhi metallo-beta-laktamaz
NHL: Hodgkin dışı lenfoma
NK: Doğal öldürücü hücre
NRM: Non-relaps mortalite
P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa
PCT: Prokalsitonin
PJP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
R/R: Relaps/Refrakter
RSV: Respiratuar sinsityal virüs
SS: Standart sapma
SVK: Santral venöz kateter
TAC: Takrolimus
TB: Tüberküloz
TBI: Total beden ışınlama

TDT: Tüberkilin deri testi
TLI: Total lenfoid ışınlama
TMP -SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol
TSA: Triptik soy agar
TİM: Transplant ilişkili mortalite
UNS: Üst normal sınır
VZV: Varisella-Zoster virüs



1. GİRİŞ

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), lösemi, lenfoma ve immün yetmezlik sendromları gibi hematolojik hastalıklar için bir tedavi yöntemidir. Ancak nakil sürecinde nötropeni, lenfopeni, hipogammaglobulinemi, kutanöz ve mukozal bariyerin bozulması gibi komplikasyonlar infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. HKHN sonrası infeksiyon riski, nakil türüne, hazırlık aşamasında uygulanan kemoterapi rejimlerine, nötropeni süresine, nakilden sonra geçen gün sayısına ve nakil öncesi infeksiyon öyküsüne bağlı olarak değişmektedir (1).

Primer hastalığın durumu, eşlik eden organ yetmezliği bulunması, immünsupresyon derecesi, kök hücre kaynağı ve miktarı gibi faktörler, infeksiyon ilişkili komplikasyonları ve mortaliteyi daha da artırabilir. İnfeksiyonlar, hematopoietik iyileşmenin gecikmesine, greft reddine, uzun süre hospitalizasyona, sağlık maliyetlerinin artmasına ve hastaların yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir. Bu bağlamda kemik iliği nakli yapılan hastalarda infeksiyon etkenlerinin belirlenmesi, korunma ve tedavi protokollerinin oluşturulması, hastaların takibinde önemli rol oynamaktadır (2).

Bu çalışma, HKHN sonrası gelişen infeksiyonların sağkalım üzerine etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. HKHN sonrası infeksiyonların insidansı, risk faktörleri, korunma ve tedavi yaklaşımları ile sağkalım üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Böylece, HKHN sonrası infeksiyon ilişkili mortaliteyi azaltmaya yönelik önleyici ve tedavi edici stratejilerin belirlenmesine katkı sağlanması umulmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Endikasyonları

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hastalarda hasarlı veya hastalıklı kemik iliğini yenilemek amacıyla, kendisinin veya başka bir donörün sağlıklı kan yapıcı kök hücrelerinin nakledilmesi işlemidir. İnsanlarda ilk kez 1957'de tek yumurta ikizleri arasında lösemi tedavisi için gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarıyla Dr. E. Donnell Thomas, Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür (3, 4). İlk başarılı allojeneik kemik iliği nakli ise 1968'de, bağışıklık yetmezliği olan bir çocuk üzerinde gerçekleştirilmiştir (5).

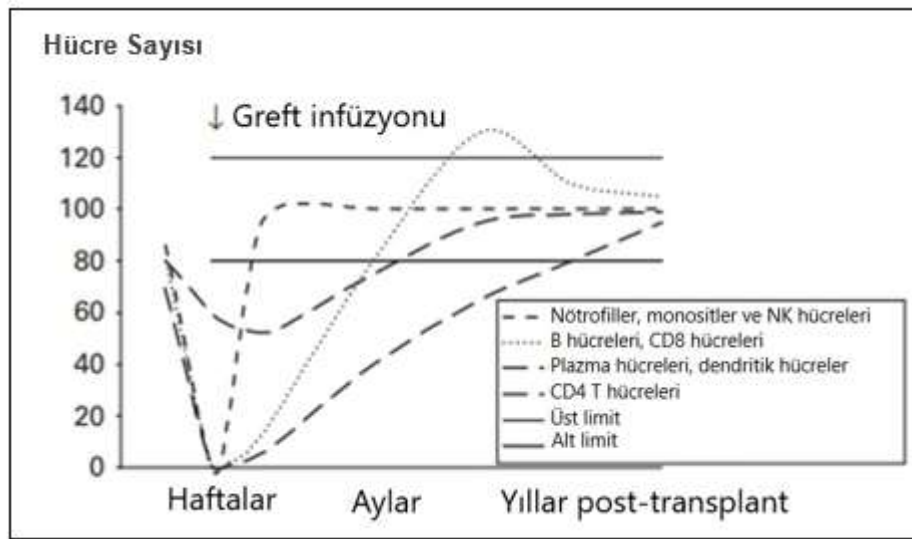
HKHN, malign hematolojik hastalıklar, miyeloproliferatif bozukluklar, hemoglobinopatiler, yüksek riskli solid organ tümörleri, konjenital metabolizma hastalıkları, romatizmal ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.1). Günümüzde yapılan nakillerin yarısından fazlası otolog nakil olmakla birlikte, özellikle 70 yaş üzerinde akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi hastalıklar için yapılan allojeneik nakil sayısında artış gözlenmektedir (6-9).

Tablo 2.1: Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan hastalıklar ve durumlar.

Hematolojik Hastalıklar		Diğer Durumlar
Malign	Benign	
Akut Lösemi	Aplastik anemi	Germ hücreli tümörler
Kronik Lösemi	Orak hücre anemisi	Nörobloastom
Hodgkin Lenfoma	Talasemi	Osteopetrozis
Non-Hodgkin Lenfoma	Ciddi immün yetmezlik sendromları	Kalıtsal lökodistrofiler ve diğer lizozomal bozukluklar
Multipl Miyelom		Hurler sendromu
Miyelodisplastik Sendrom		Skleroderma
Waldenström makroglobulinemisi		
Amiloidoz		

Nakil öncesinde kemoterapi, radyoterapi veya her ikisi kullanılarak hastanın hematopoietik hücrelerinin yok edilmesi amaçlanır. Ardından, hastanın veya donörün toplanan kök hücreleri, geniş bir santral venöz kateter aracılığıyla hastaya intravenöz (IV) infüzyonla verilir. Kök hücrelerin infüzyonunu takiben sırasıyla aplazi, greft engraftmanı ve hematopoietik iyileşme izlenir (8-11).

HKHN sonrası ilk olarak nötrofil, monosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin rejenerasyonu gözlenir. Granülosit uyarıcı faktör (G-CSF) yardımı ile nötrofil sayılarının $\geq 500/\mu\text{L}$ seviyesine yükselmesi ve engraftman oluşması, çoğunlukla periferik kök hücre naklinden iki, kemik iliği kök hücre naklinden üç ve göbek kordonu kök hücre naklinden dört hafta sonra gerçekleşmektedir. Ardından sırasıyla trombositler ve kırmızı kan hücreleri, CD8+ T lenfositler, B lenfositler ve CD4+ T hücreler rejenere olur (Şekil 2.1). Nakil sonrası 6. aya kadar antikor havuzunun tam olarak oluşmaması sebebi ile, bu dönemde humoral bağışıklık yetkinliğini tam olarak kazanılamamaktadır. Bağışıklık bileşenlerinde sayısal olarak düzelme gözlenirse de özellikle graft-versus-host hastalığı (GVHH) veya devam eden immünsupresyon varlığında işlevsel bozukluklar görülebilmektedir (12-14).



Şekil 2.1: Hematopoietik kök hücre nakli sonrasında immün iyileşme.

2.1.1. Otolog Kök Hücre Nakli

Hastanın kendi kök hücreleri kemoterapi veya büyüme faktörleri ile uyarılarak çoğaltılıp toplandıktan sonra kriyoprezervasyon yöntemiyle saklanır. Hasta kök hücre nakli ünitesine kabul edildikten sonra hazırlık rejimi verilir. Hazırlık rejimi lenfomalarda sıklıkla miyeloablatif karakterde olan karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan (BEAM) protokolüdür. Merkezi sinir sistemi lenfomalarında ise tiotepa, karmustin verilmektedir. Nadiren total beden ışınlaması (TBI) ile birlikte olan kemoterapi protokolleri verilir. Multipl miyelomda ise melfalan kemoterapisinden oluşan hazırlık rejimi kullanılmaktadır. Hazırlık rejimi sonrasında, daha önce dondurulmuş kök hücreler çözülerek hastaya infüze edilir. Ardından hasta nötropeniye girer. Sıklıkla 10-14. Günden itibaren hastalar nötropeniden çıkar (10, 12, 15-17).

2.1.2 Allojeneik Kök Hücre Nakli

Malign hücrelerin eradikasyonunu sağlayan bir hazırlık rejimi verildikten sonra, kök hücreler sağlıklı donörden toplanarak alıcıya verilir. Hazırlık rejimleri miyeloablatif veya indirgenmiş yoğunlukta olabilir. Fludarabin (FU), busulfan (BU), siklofosfamid (Cy), tiotepa veya total beden ışınlamasından oluşan hazırlık rejimleri verilir (12, 17-19).

Donör, insan lökosit antijeni (HLA) uyumlu bir aile üyesi, akraba olmayan HLA uyumlu bir kişi veya HLA uyumsuz bir aile bireyi olabilir. HLA-uyumlu bir donör bulunamayan hastalar için, HLA-A, -B, -C ve -DRB1 alel uyumlu bir akraba dışı donör de değerlendirilebilir. Tam uyumlu donör bulunması takdirde alternatif bir seçenek olarak “Haploidentik Nakil” yapılabilir. Genellikle birinci derece akrabalar donör olarak kullanılır, alıcı ve donör arasında %50 HLA uyumu aranmaktadır. Tam uyumlu donörlerle yapılan allojeneik nakil, en kısa engraftman ve nötropeni süresine sahipken, HLA uyumsuzluk oranı arttıkça nakil reddi ve GVHH riski artmaktadır (20-27).

2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimleri

Nakil öncesinde kullanılan hazırlık rejimleri, malign hücrelerin ortadan kaldırılması, nakledilecek hücreler için yer açılması, nakil reddinin ve GVHH'nin önlenmesi için kullanılır (12). Bu rejimler immünsupresif ve/veya sitotoksik kemoterapi, TVI veya total lenfoid ışınlama (TLI) kombinasyonlarından oluşabilmektedir. Son yıllarda, monoklonal antikorlar ve radyoaktif etiketli antikorlar belirli hastalıklara yönelik hazırlık rejimlerine dahil edilmeye başlanmıştır (11, 17, 28).

Kemoterapi Ajanları: Busulfan (BU), melfalan (MEL), Cy, tiotepa ve ifosfamid alkilleyici kemoterapötik ajanlardır. MEL ve BU miyeloablatif nitelikte iken, FLU ve Cy lenfoablatif niteliktedir. Karmustin ve lomustin gibi nitrozüreler, sisplatin, karboplatin, mitoksantron, paklitaksel ve sitarabin diğer kemoterapötik ajanlardır (29-31).

Total beden ışınlama (TBI): Santral sinir sistemi ve testisler gibi lösemik hücre infiltrasyonunun bulunabileceği yerlere homojen dağılarak etki eder. Aynı zamanda kemoterapiye dirençli tümör hücrelerini öldürür ve greft kabulünün kolaylaştırmak için immün baskı sağlar. Tek dozda veya genellikle birkaç günde "fraksiyonel" olarak verilebilir. Tek dozda ≥ 5 Gray (Gy) veya fraksiyonel dozlarda toplam ≥ 8 Gy uygulandığında miyeloablatif rejimde yer alır. Dozu, fraksiyonlaması ve toksisitesi azaltıldığı takdirde azaltılmış yoğunluklu rejimlerde kullanılabilir. Bulantı, kusma, ishal, mukozit, geçici tat kaybı, hemorajik sistit, parotit ve döküntü akut toksisiteler arasındadır. Geç dönem toksisiteleri arasında interstisyel pnömoni, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu /veno-oklüzif hastalık, katarakt, kısırlık, hormonla ilişkili hastalıklar, osteoporoz, büyüme geriliği ve ikincil maligniteler yer almaktadır (17, 28, 32-36).

Miyeloablatif (MAC) rejimler, geri dönüşümsüz sitopeniye neden olur ve sonrasında kök hücre desteği gerektirir. Alkilleyici ajanlar ve/veya bir radyasyon bileşeninden oluşmaktadır (Tablo 2.2). Sıklıkla Cy ile TBI, ya da BU kemik iliğinde aplaziye yol açacak dozda verilmektedir. Önemli organ ve transplantasyona bağlı toksisite ile ilişkili olması sebebi ile allojeneik nakilde kullanımı genç ve fit hastalarla sınırlıdır (17, 36-41).

Non-miyeloablatif (NMA) rejimler, minimum düzeyde sitopeniye yol açar ve teorik olarak kök hücre desteği olmadan uygulanabilir. Genellikle, karışık kimerizm ile sonuçlanır. Orijinal NMA hazırlık protokolü FLU ile düşük doz TVI (≤ 2 Gy) içermektedir. Bazı merkezlerde FLU/CY ve FLAG-IDA (fludarabin, sitarabin ve G-CSF ile idarubisin) protokolleri de kullanılmaktadır (17).

Tablo 2.2: Miyeloablatif rejimlerde kullanılan seçenekler.

Kemoterapi Rejimi	Doz	TBI	Doz
CY	60 mg/kg x 2 gün	Var	12 Gy
FLU + CY	120-180 mg/m ² -120 mg/kg	Var	12-14 Gy
BU + CY	4 mg/kg x 4 gün + 60 mg/kg x 2 gün		
BU + CY	16 mg/kg oral / 12.8 mg/kg iv + 120 mg/kg		

(Kısaltmalar: TBI: Total beden ışınlama, CY: Siklofosfamid, FLU: Fludarabin, BU: Busulfan, Gy: Gy)

Azaltılmış yoğunluklu (RIC) rejimler, derin miyelosupresyon yaratarak tümör yükünde kısmi azalmayı ve immünsupresyonu sağlar. Sitopeni geri dönüşümlü olabilir. Ön planda donör kaynaklı kök hücrelerin çoğalması ile graft-versus-lösemi (GVL) etkisinin gelişmesi hedeflenir. Daha erken tam kimerizm ile ilişkilidir. FLU, Anti-timosit globulini (ATG), veya daha düşük dozda sitotoksik ilaçlar, uzatılmış immün baskılayıcı etkileri nedeniyle birlikte kullanılabilir. En sık kullanılan rejimler, FLU (120-180 mg/m²) ile miyeloablatif dozun yarısını içeren BU (≤ 8 mg/kg oral veya 6,4 mg/kg iv) veya MEL (≤ 150 mg/m²) kombinasyonlarıdır (17, 37-41).

Optimal hazırlık rejimi, hastanın yaşı ve komorbidite skoru (organ-spesifik toksisite riski dahil), primer hastalık durumu ve donör tipi değerlendirilerek seçilmektedir. Bu sebeple yaşlı ve komorbidite skoru yüksek olan hastalarda organ toksisitesini ve transplantasyon ilişkili mortaliteyi (TİM) azaltmayı hedefleyen NMA ve RIC rejimleri tercih edilmektedir (17).

2.3. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Klinik Durumlar

2.3.1. Graft versus Host Hastalığı

Hazırlama rejimlerinin doku hasarına neden olması, T lenfositlerin sağlıklı dokulardaki antijenleri tanınması ve inflamatuvar yolların aktive olması ile allojeneik nakil sonrasında GVHH gelişebilmektedir. İnflamasyon sonucunda monositler makrofajlara dönüşür ve reaktif T hücreler ile etkileşime girerek doku hasarına ve fibroze neden olur. Ayrıca, fibroblastların, transforming büyüme faktörü β , trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve interlökin-10 ile aktivasyonu, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin üretimine yol açarak fibroze katkı sağlar. Makrofajların infiltrasyonu sonucu cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu görülür (11, 42-44). Semptomların ve bulguların şiddetine göre evre 1-4 arasında derecelendirilmiş (Tablo 2.3), klinik belirtilere ve bulgulara göre akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır. Başlangıçta akut ve kronik GVHH arasındaki ayrımı, hastalığın 100. günden önce veya sonra ortaya çıkmasına dayanırken, RIC rejimleri ve/veya donör lenfosit infüzyonu gibi uygulamalar nedeniyle akut GVHH 100. günden sonra, kronik GVHH 100. günden önce gelişebilmektedir. Bu nedenle akut ve kronik GVHH ayrımı klinik belirtilere ve bulgulara göre yapılmaktadır (45).

Akut GVHH, donör bağışıklık hücrelerinin, alıcının dokularına saldırması sonucu gelişen inflamatuvar bir durumdur. Cilt tutulumunda döküntü ve kızarıklık, karaciğer tutulumunda transaminaz yüksekliği ve ikter, gastrointestinal sistem tutulumunda ishal, karın ağrısı ve bulantı görülebilir. Allojeneik HKHN sonrası %30 ila %50 akut GVHH görülmekte ve bu hastaların yaklaşık %10'unda evre 3-4 GVHH gelişmektedir (11, 42, 44-47).

Kronik GVHH, hem donör hem de alıcı bağışıklık sisteminin düzensiz etkileşimi sonucu gelişir. Akut GVHH'de etkilenen organların yanısıra, akciğerler (öksürük ve ciddi fibroze bağlı solunum yetmezliği), bağ dokuları (skleroderma benzeri cilt kalınlaşması) ve kas iskelet sistemi (ilerleyici sertlik) gibi diğer organlar da etkilenebilir. Bu organlar sklerotik veya fibrotik hale gelebilmektedir (42).

Tablo 2.3: Graft-versus-Host Hastalığı evrelemesi (45).

Hedef Organ				
Evre	Cilt	Karaciğer (Bilirubin) (mg/dL)	Üst GİS	Alt GİS (günlük dışkı miktarı)
0	Döküntü yok	<2	Semptom yok veya Aralıklı bulantı, kusma veya anoreksi	<500 ml/gün veya <3 kez/gün
1	Makülopapüler döküntü <25% VYA	2-3	Sürekli ve inatçı bulantı, kusma veya anoreksi	500-999 ml/gün veya 3-4 kez/gün
2	Makülopapüler döküntü 25-50% VYA	3.1-6	-	1000-1500 ml/gün veya 5-7 kez/gün
3	Makülopapüler döküntü >50% VYA	6.1-15	-	>1500 ml/gün veya >7 kez/gün
4	Jeneralize eritroderma (>50% VYA) ile büllöz formasyon veya deskuamasyon (>5% VYA)	>15	-	Şiddetli karın ağrısı, ileus +/- veya kanlı dışkılama (Dışkı hacminden bağımsız)

(Kısaltmalar: GİS: Gastrointestinal sistem, VYA: Vücut yüzey alanı)

Profilaksi: Temel olarak bir kalsinörin inhibitörü (CNI) ile bir antimetabolit kombinasyonu kullanılır. CNI'ler, aktive T hücrelerin nükleer faktör aktivasyonunu, T hücrelerin proliferasyonunu ve interlökin-2 transkripsiyonunu azaltarak GVHH'yi inhibe eder. Takrolimus (TAC) ve siklosporin A (CsA) kalsinörin inhibitörü, metotreksat (MTX) ve mikofenolat mofetil (MMF) antimetabolit ajanlar arasındadır. MAC rejimi sonrası sonrası CNI + kısa süreli MTX ve RIC rejimi sonrası CSA ± MMF kullanılması standart GVHH profilaksi uygulamalarıdır (43-48).

ATG, kanda ve periferik lenfoid dokularda T- ve B-hücre deplesyonu yapar, dendritik hücre olgunlaşmasını ve göçünü engeller. Düzenleyici T hücre bileşeninin korur ve NK-T hücrelerinin indüklenmesine neden olur. Bu etkileri ile in vivo T-hücre deplesyonunda kullanılır ve GVHH insidansını azaltmada etkilidir. Ex vivo T-hücre deplesyonu ile kök hücre infüzyonunda CD34+ veya CD3- seçimi yapılarak greft manipüle edilir ve belirli T hücre alt popülasyonları çıkarılır. T-lenfositlerin sağlıklı dokulardaki antijenleri tanıdığı basamak engellenerek GVHH önlenir (43, 44).

Seçici T-hücre deplesyonuna farmakolojik yaklaşımda ise post-transplant siklofosfamid (PCy) kullanılmaktadır. PCy, proliferatif alloreaktif lenfoid hücreleri parçalar. Klasik olarak greftlemeden sonra +3 ve +4. günlerde 50 mg/kg siklofosfamid verilir, +5. günden itibaren CNI/MMF uygulanır. Bazı merkezlerde greftlemeden önce -1 veya 0. günlerde CsA başlanıp, +1. günden itibaren MMF ile devam edilir ve greftlemeden sonra +3 ve +5. günlerde PCy verilir. Her iki rejim karşılaştırıldığında, kronik ve yaygın GVHH'nin kümülatif insidansında herhangi bir fark görülmemiştir (47, 49).

Tedavi: İlk seçenek, 2 mg/kg/gün yüksek doz metil-prednizolon veya eşdeğeri uygulanmasıdır. Bu tedavi 7-14 gün süreyle devam eder ve kademeli olarak doz azaltılarak kesilir. İzole cilt veya üst gastrointestinal sistem belirtileri gösteren hafif akut GVHH olguları, 1 mg/kg/gün metil prednizolon veya eşdeğeri gibi daha düşük dozlarla tedavi edilebilir. Steroid direnci gösteren veya steroidlere yanıtız GVHH olguların yönetimi için standart bir ikinci basamak tedavi yaklaşımı yoktur. Ancak uzun süreli yüksek doz steroid kullanımından kaçınmak amacıyla, şiddetli GVHH olan hastalarda başka bir immünsüpresif ajanın eklenmesi önerilmektedir. Alemtuzumab, α 1-antitripsin, basiliksimab, daklizumab, ekstraporporal fotoferez, fekal mikrobiyota transplantasyonu, janus kinaz inhibitörleri, mikofenolat mofetil, metotreksat, pentostatin, ATG, sirolimus, vedolizumab ve hücresel terapiler ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (50).

2.3.2. İlaçlara Bağlı Toksisiteler

- **Mukozit:** Hazırlık rejiminin etkilerine bağlı olarak anatomik bariyerlerin ve mukozal bütünlüğün hasara uğramasıdır. Solunum sisteminde, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde gelişebilir. Genellikle hazırlık rejimi sonrası 5-7 gün içinde belirgin hale gelir (51).
- **Hemorajik sistit:** Yüksek doz siklofosfamid kullanıldığı takdirde görülebilen istenmeyen etkidir. Önlenmesinde iv hidrasyon ve 2-merkaptotansülfonat uygulamasının etkili olduğu gösterilmiştir (49).
- **Veno-oklüzif hastalık:** Sarılık, hepatomegali, sağ üst kadranda ağrı ve asit ile karakterize klinik bir tablodur. Hepatotoksik olan BU ve karmustin içeren hazırlık rejimlerine bağlı olarak ilk 45 günde ortaya çıkmaktadır. Profilaksiste düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotid kullanılabilir (52).

- **Engrafman sendromu:** Donör kan hücrelerinin engrafmanı sırasında ortaya çıkan masif sitokin salınımı nedeniyle ateş, deri döküntüsü, akciğer infiltrasyonları gelişebilmektedir. Erken dönemde steroid tedavisi ile düzelme mümkündür (52).
- **Uzun dönem komplikasyonlar:** Hipotiroidizm, uzun süreli steroid alanlarda adrenal yetmezlik, osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati, nefrotoksisite ve hepatotoksisite bazılarıdır.

2.4. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Antimikrobiyal Profilaksi

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) HKHN alıcılarında antimikrobiyal profilaksi için kılavuzlar belirlemiştir. Bu kılavuzlar, nakil türü, hazırlık rejimi ve ek hastalıklar gibi bireysel risk faktörlerin göz önüne alınarak antimikrobiyal profilaksilerin uyarlanması önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bazı latent kalan veya ömür boyu süren enfeksiyonlar açısından alıcının ve vericinin serolojik durumu nakil öncesinde taranarak reaktivasyon riski netleştirilmeli ve yüksek reaktivasyon riski taşıyan hastalar için profilaksi kişiye özel olarak düzenlenmelidir. Profilaksi stratejilerinin sürekli değerlendirilmesi ve belirlenmiş kılavuzlara uyulması, bu yüksek riskli hasta grubunda sonuçların iyileştirilmesinde kritik öneme sahiptir. Ancak yerel antibiyotik direnci, *Clostridiodes difficile* (*C. difficile*) enfeksiyonu, invaziv fungal hastalıklar ve antibiyotik ilişkili diğer istenmeyen etkilerin takip edilmesi gerekmektedir (53-56).

2.4.1. Bakteriyel Enfeksiyonlara Karşı Profilaksi

Bakteriyel enfeksiyonlar, HKHN alıcılarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Bakteriyel enfeksiyon riski, nötropeninin derinliği ve süresi ile doğrudan ilişkilidir. Nötrofil sayısının 7 günden uzun süre $<1000 /\mu\text{L}$ olması halinde bakteriyel enfeksiyon gelişme riski artmaktadır. Bireysel özellikler, altta yatan primer hastalık ve tedavi rejimleri gibi nötrofil hemostazını etkileyen birçok faktör, febril nötropeni gelişimine katkıda bulunabilir (Tablo 2.4) (56-58).

Antibakteriyel profilaksi ile mukozit ilişkili bakteriyeminin ve febril nötropeni ataklarının azaltılması amaçlanmaktadır. NCCN kılavuzları, hazırlama rejimi veya kök hücre infüzyonu sırasında profilaktik antibiyotiklere başlanmasını ve nötrofil engrafmanı oluşana kadar devam edilmesini önermektedir. Allojeneik HKHN alıcılarında nötrofil engrafmanı oluşsa dahi, GVHH gelişmesi veya immünsüpresyonun devam etmesi halinde kapsüllü bakterilere (özellikle *Streptococcus pneumoniae*) karşı ciddi bir risk devam etmektedir. Bu sebeple penisilin, trimetoprim- sülfametoksazol (TMP-SMX), levofloksasin gibi kapsüllü bakterilere etkili ajanlar ile profilaksinin devam edilmesi önerilmektedir (40, 55, 56).

Tablo 2.4: Hematolojik hastalarda febril nötropeni gelişmesi ile ilgili risk faktörleri(56).

Febril Nötropeni için Risk Faktörleri	
Bireysel Risk Faktörleri	>65 yaş
	Kadın cinsiyet
	Fazla vücut yüzey alanı
	Düşük performans kapasitesi
	Komorbiditeler
	Zayıf beslenme durumu
Hastalık İlişkili Risk Faktörleri	Lenforetiküler hastalığı olanlarda yüksek laktat dehidrogenaz seviyesi
	Monositopeni ve lenfopeni
	İleri evre malignite
Tedavi İlişkili Risk Faktörleri	Yüksek doz kemoterapi rejimleri
	Hematopoietik büyüme faktörlerinin uygulanmasında başarısızlık

Florokinolonlar, TMP-SMX ve sefalosporinler, antibakteriyel profilaksi için tercih edilebilmektedir. Ancak TMP-SMX'in mielosüpresyon yan etkisinden dolayı nötropenik iken kullanılması önerilmemektedir. Levofloksasin ve siprofloksasin gibi florokinolonların kullanımı, günümüz pratiğinde yaygın olarak benimsenmiştir (55, 56). Allojeneik HKHN alıcılarında bakteriyel infeksiyonları önlemede levofloksasinin sefpodoksinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (59).

2.4.2. Viral İnfeksiyonlara Karşı Profilaksi

HKHN uygulamalarında antiviral profilaksi önerileri Tablo 2.5'te özetlenmiştir (60-62).

Tablo 2.5: Viral infeksiyonlar için profilaksi önerileri.

Viral Patojen	Profilaksi Önerisi	Alternatif Tedavi / Yorum
Human Herpes Virüsler		
Herpes Simpleks Virüs 1- 2	Asiklovir, 3 × 200- 2 × 800 g/gün Valasiklovir, 2 × 500 mg/gün Famsiklovir, 2 × 500 mg/gün Asiklovir, iv 250 mg/m ² veya 2x5 mg/kg/gün	Bkz: Herpes Simpleks Virüs
Varisella-Zoster Virüs	Asiklovir, 2 × 800 mg/gün Valasiklovir, 2 × 500 mg/gün	Bkz: Varisella-Zoster Virüs
Sitomegalovirüs	Gansiklovir, asiklovir, letermovir	Bkz: Sitomegalovirüs
Epstein-Barr Virüs	Profilaksi önerisi yok.	
HHV 6 – 7- 8	Profilaksi önerisi yok.	
Hepatit Virüsler		
Hepatit A Virüs	Profilaksi önerisi yok.	Seronegatif kişilere aşılama
Hepatit B Virüs	Tenofovir, entekavir veya lamivudin	Bkz: Hepatit B Virüs
Hepatit C – D – E Virüs	Profilaksi önerisi yok.	
Solunum Yolları Virüsleri		
SARS-CoV-2	Anti-Spike proteine karşı monoklonal antikorlar	mRNA aşısı ile aşılama İnfeksiyon kontrol önlemleri önerilir. Bkz: SARS-Cov-2 Profilaksisi
Influenza Virüs	Profilaksi önerisi yok.	Temas sonrası profilaksi- Yıllık aşılama İnfeksiyon kontrol önlemleri önerilir.
Diğer Solunum Yolu Virüsleri	Profilaksi önerisi yok.	İnfeksiyon kontrol önlemleri önerilir.

Herpes Simpleks Virüs (HSV)

Hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında HSV reaktivasyonu yaygındır ve mortal seyredebilir. Hastalar, serolojik olarak HSV-1 ve HSV-2 immünglobulinG (IgG) ile taranmalıdır. HSV- seropozitif alıcılara kemoterapi veya nakil zamanında profilaksi başlanması, yaklaşık 3-5 hafta süreyle devam ettirilmesi önerilmektedir. GVHH ve/veya steroid tedavisinin devam etmesi durumunda profilaksi süresi uzatılabilmektedir. Primer HSV enfeksiyonu nadir görülmesi nedeniyle seronegatif hastalarda antiviral ilaç profilaksisi önerilmemektedir. Asiklovire dirençli HSV enfeksiyonları için risk faktörleri allojeneik nakil, ATG kullanımı, miyeloid maligniteler, GVHH ve steroid tedavisi olarak bildirilmiştir (61-63).

Varisella Zoster Virüs (VZV)

Alıcıların VZV serolojisi nakil öncesi taranmalıdır. Seropozitif hastalara profilaksi başlanması, otolog nakil sonrası en az 6-12 ay ve allojeneik nakil sonrası en az 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. Rekombinant VZV aşısı, antiviral profilaksinin kesilmesinden sonra geç reaktivasyonları önlemek için uygulanabilmektedir. VZV maruziyeti sonrası seronegatif hastalara, profilaksi olarak asiklovir (5x800 mg/gün) veya valasiklovir (3x1000 mg/gün) mümkün olan en kısa sürede başlanmalı ve 21 gün boyunca devam ettirilmelidir (62, 64).

Sitomegalovirus (CMV)

CMV reaktivasyonu ateş, halsizlik ve miyelosüpresyon gibi non-spesifik semptomlara ve pnömoni ile gastroenterit gibi ciddi durumlara neden olabilir. Pre-engrafman döneminde CMV gelişen hastalığı nadir görülmekle birlikte yüksek mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Otolog HKHN sonrasında hastaların CMV açısından rutin izlenmesi önerilmemektedir. Allojeneik HKHN hastaları ise nakil sonrası en az ilk 3 ay boyunca haftalık CMV için tetkik edilmelidir. GVHH ve yüksek düzeyde CMV viremi tespit edilen hastaların takibi uzatılmalıdır (62, 65, 66). CMV korunması için profilaktik ve pre-emptif yaklaşımlar bulunmaktadır.

Profilaktik yaklaşım: CMV seropozitif olan ve reaktivasyon açısından yüksek risk taşıyan hastalara, yüksek doz asiklovir veya gansiklovir gibi antiviral ajanlarla profilaktik tedavi önerilmektedir. Letermovir, CMV terminaz kompleksini inhibe ederek, CMV seropozitif allojeneik nakil alıcılarında profilaksi amacıyla kullanılmaktadır. Letermovir, ilk 100 günde CMV hastalığını önlemede etkin bulunmuştur ve önemli toksik etki izlenmemiştir. Sadece CMV etkinliği olması sebebi ile HSV ve VZV profilaksisi ayrıca verilmelidir (67, 68).

Pre-emptif yaklaşım: Bu strateji ile fazladan antiviral ilaç kullanımını engellemek ve hastaları olası yan etkilerden korumak amaçlanmıştır. Tam kan ve serumda duyarlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri ile CMV Deoksiribonükleik asit (DNA) seviyesinin takibi, antiviral tedavinin başlatılmasını yönlendirmek ve yanıtı izlemek için önerilmektedir. İlk tedavi seçenekleri arasında gansiklovir veya valgansiklovir bulunmaktadır. En az 2 haftalık tedavi sonrası, CMV DNA tespit edilemez düzeye geldiğinde tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Alternatif tedavi yaklaşımlarında foskarnet (iv) ve sidofovir (iv) bulunmaktadır (64, 67). Randomize çift kör bir çalışmada, CMV DNA titresi 9 ay boyunca haftalık izlenmiş ve bu pre-emptif stratejinin valgansiklovir profilaksisi kadar etkili olduğu bulunmuştur (69).

Hepatit B Virüs (HBV)

HBV enfeksiyonu fulminan hepatit olgularının 40%'ından sorumludur ve bunların %6.8'i immüno-kompromize kişilerde HBV reaktivasyonu sonucunda gelişir. HKHN alıcıları, HBV reaktivasyonu açısından yüksek risklidir. HBV profilaksisinin amacı, ağır ve fatal hepatit tablosunun önüne geçmektedir. HBV reaktivasyonu, Hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitif hastalarda HBV-DNA'nın 10 kat artması veya HBsAg negatif, anti-hepatit B çekirdek antikoru (Anti-HBc) pozitif hastalarda HBsAg serokonversiyonu oluşmasıdır. Alıcılar ve donörler, HBsAg, anti-HBc, anti-hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve HBV-DNA (anti-HBc veya HBsAg pozitif olduğu durumlarda) açısından taramalıdır. Alıcının durumu, HBV-DNA ve transaminaz değerleri ile değerlendirilmelidir (70-72). HKHN'de HBV reaktivasyonu aşağıdaki durumlar ile ilişkilidir:

(a) Kronik HBV enfeksiyonu olan alıcı grubunda (HBs-Ag veya HBV-DNA pozitif, alanin aminotransaminaz (ALT) ve aspartat aminotransaminaz (AST) normal seviyelerdedir. Tenofovir veya entekavir içeren tedaviler antiviral profilaksi olarak bütün kronik HBV ile enfekte alıcılara verilmelidir. Profilaksinin hazırlama rejiminden önce başlanması, nakil sonrası en az 1 yıla kadar devam ettirilmesi önerilmektedir. GVHH gelişmesi veya immünsüpresyonun devam ettirilmesi durumunda profilaksi uzatılmalıdır. Geç HBV reaktivasyonuna bağlı fulminan hepatit tabloları tanımlanmış olması sebebi ile profilaksi kesildikten sonra, HBV serolojisinin takibi her 3 ayda bir yapılmalıdır. Kronik HBV enfeksiyonu olan HKHN alıcılarında direnç nedeniyle lamivudin başlanması önerilmemektedir (62).

(b) İnaktif HBV enfeksiyonu olan alıcı grubunda Anti-HBc-pozitif, HBsAg/HBV-DNA negatiftir. Bu grupta profilaktik tedavi veya HBV-DNA takibi ile pre-emptif tedavi

yaklaşımları uygulanabilir. HKHN gibi HBV reaktivasyon riski yüksek (>%10) olan durumlarda antiviral profilaksi başlanması önerilmektedir. Profilaksi için lamivudin, entekavir veya tenofovir tercih edilebilir (73, 74).

(c) Kronik HBV enfeksiyonu olan donörden yapılan nakillerde, HBsAg (+) olan verici, 22-24% oranında alıcıya HBV bulaştırabilmektedir. Donöre antiviral tedavi, alıcıya ise antiviral profilaksi önerilmektedir. Ek olarak alıcıya HBV- IgG verilmesi değerlendirilebilir. Nakil öncesi alıcının aşılansması, alıcıdan HBV bulaşını azaltabilmektedir (62).

SARS-CoV-2

Hastalığın bulaşmasını ve mortalitesini önlemek için temel yaklaşımı mRNA aşısı ile aşılama yapılmasıdır. Nakilden 3-6 ay sonra başlayan 3 dozluk aşı programı önerilmektedir. İlk 3 doz tamamlandıktan 3-4 ay sonra ek doz yapılabilir. Aşının kontrendike olduğu veya etkisiz kabul edildiği ve yüksek riskli hastalarda, baskın varyanta etkin olma koşuluyla, Spike proteini hedefleyen monoklonal antikorlar, maruziyet öncesi ve sonrasında profilaksi olarak önerilmektedir. Temas sonrası maruziyet için, 3 günlük iv remdesevir profilaksisi veya 5 günlük ritonavir-nirmatrelevir (Paxlovid ®) tedavisi kullanan merkezler bulunmaktadır (62, 75, 76).

2.4.3. Fungal Enfeksiyonlara Karşı Profilaksi

İmmünsupresyon ve uzun süren nötropeni, invaziv fungal enfeksiyonlar (İFİ) için risk oluşturmaktadır. Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı (HEPA) filtrelerin kullanımı, hava yoluyla bulaşan mantar patojenlerinin bulaşını önlemekte faydalı olsa da takipte İFİ gelişebilmektedir (77). *Aspergillus spp.*, *Mucorales spp.*, *Candida spp.* ve *Fusarium spp.* en sık rastlanan İFİ patojenleridir (78).

İFİ için tanımlanmış yüksek risk kriterleri aşağıdaki gibidir (79):

- (a) Akriba dışı donör veya kordon kanından yapılan transplantasyon
- (b) Transplantasyon sırasında aktif akut lösemi
- (c) Erken evrede transplantasyon öncesinde bir İFİ
- (d) Erken post-engrafman döneminde evre II-IV akut GVHH
- (e) Geç post-engrafman döneminde yaygın evre II-IV kronik GVHH

Akraba dışı uyumsuz donörlerden yapılan nakillerde GVHH gelişmesi durumunda İFİ riski önemli ölçüde artmaktadır (79). Lösemi Enfeksiyonları Üzerine Avrupa Konferansı (ECIL)-10, antifungal profilaksi önerileri Tablo 2.6’da özetlenmiştir (80). Engrafman sonrası GVHH gelişmeyen hastalarda, flukonazol tedavisinin 75. Güne kadar devam ettirilebileceği belirtilmiştir. Posakonazol / vorikonazol intoleransı veya QTc uzaması durumunda, isavukonazol ikinci basamak küf profilaksi olarak önerilmiştir. Sekonder profilakside kişiye özgü yaklaşım ve tedavi gerekmektedir (80, 81).

Tablo 2.6: ECIL-10 rehberine göre antifungal profilaksi önerileri (80).

Profilaksi Önerisi	Kanıt Düzeyi
Pre-engrafman Dönemi- Düşük Küf Riski	
Flukonazol (400 mg/gün)	A-I
Vorikonazol tablet (2x200mg/gün)	B-I
Itrakonazol oral solüsyon (2x2.5mg/kg/gün)	B-I
Mikafungin (50 mg/gün)	B-I
Posakonazol tablet (300 mg/gün yükleme, 2x300 mg/gün idame) veya Posakonazol oral solüsyon (3x200 mg/gün)	B-II
Liposomal Amfoterisin B	C-II
Pre-engrafman Dönemi- Yüksek Küf Riski	
Vorikonazol tablet (2x200mg/gün)	B-I
Itrakonazol oral solüsyon (2x2.5mg/kg/gün)	B-I
Posakonazol tablet (300 mg/gün yükleme, 2x300 mg/gün idame) veya Posakonazol oral solüsyon (3x200 mg/gün)	B-II
Mikafungin (50 mg/gün)	C-I
Post-engrafman Dönemi – Akut GVHH (+)	
Posakonazol tablet (300 mg/gün yükleme, 2x300 mg/gün idame) veya Posakonazol oral solüsyon (3x200 mg/gün)	A-I
Vorikonazol tablet (2x200mg/gün)	B-I
Itrakonazol oral solüsyon (2x2.5mg/kg/gün)	B-I
Isavukonazol	B-II
Liposomal Amfoterisin B	C-II

2.4.4. Diğer Profilaksiler

Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) profilaksisi uzun süreli nötropenide, MAC rejimi uygulandığında, yüksek doz steroid veya pürin analogu alan hastalarda önerilmektedir. TMP-SMX ilk seçenektir ve PJP insidansını azaltmada etkilidir. Genellikle haftada üç kez 160 mg/800 mg (bir tablet) oral yolla uygulanır. TMP-SMX'in kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda (örneğin, alerji ya da böbrek yetmezliği nedeniyle) alternatif profilaksi seçenekleri olarak pentamidin (iv, inhaler), dapson (oral) ve atovakuon (oral) değerlendirilebilir. Profilaksi, engrafman sonrası 6 ila 12 ay devam ettirilmelidir, GVHH gelişmesi halinde süre uzatılmalıdır (82, 83).

Mycobacterium tuberculosis

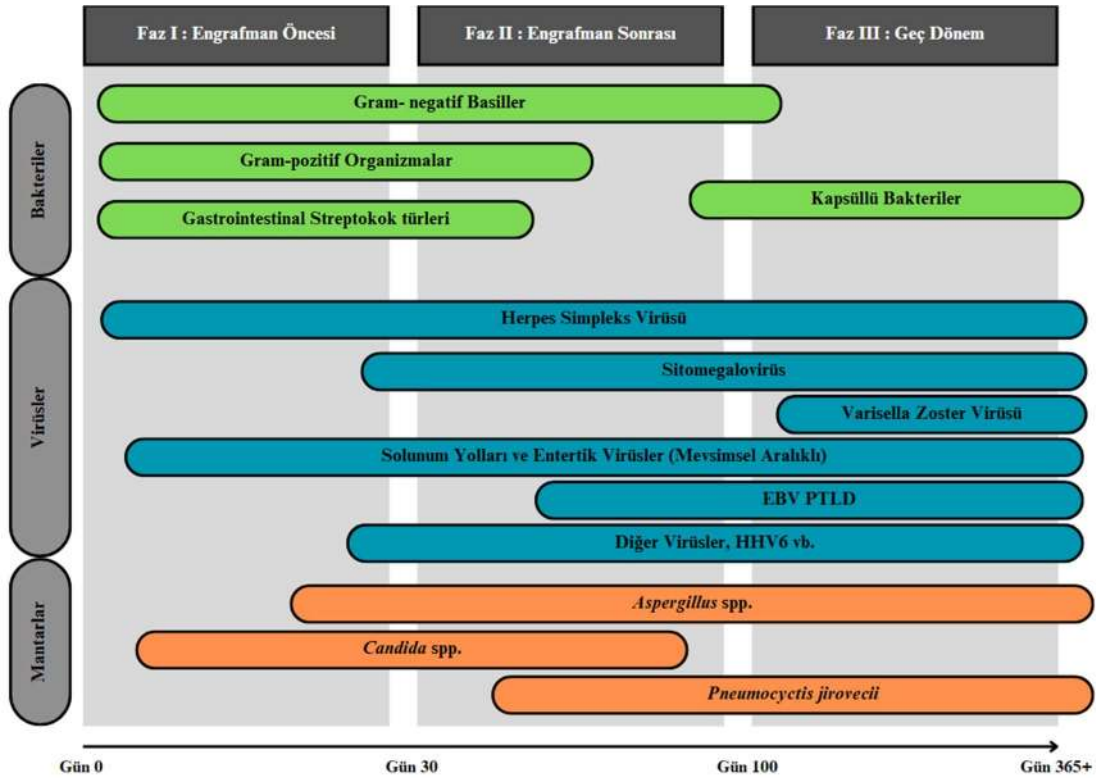
Tüberküloz (TB) riski yüksek olan HKHN alıcıları ve hematolojik maligniteli hastalar için latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) taraması ve tedavisi için öneriler mevcuttur (84). Tüberkilin deri testi (TDT) pozitifliği (>5mm) ya da interferon gamma salınım testi (IGRA) pozitifliği olan alıcılara LTBI profilaksisi verilmesi önerilmektedir. Profilaksi verilmeden önce aktif TB hastalığı dışlanmalıdır. LTBI için tedavi önerileri (85):

- İzonyazid- 6 / 9 ay
- Rifampisin -4 ay
- İzonyazid ve Rifampisin- 3 ay
- İzonyazid ve rifapentin- 3 ay

Ülkemizde en sık 9 aylık izonyazid tedavisi tercih edilmektedir. Kısa süreli (3-4 ay) rifampisin bazlı tedavi rejimlerinin, uzun süreli (6-9 ay) izonyazid monoterapisi ile aynı güvenlik ve etkinlik oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (86, 87). Tedavi süresince ilaç-ilaç etkileşimlerinin ve karaciğer ile böbrek fonksiyonlarının takibi önemlidir (84).

2.5. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Alıcılarında İnfeksiyon Riski:

Nötropeni, anatomik bariyerlerin bozulması, hazırlık rejiminin türü, HLA-uyumu, GVHH ve primer hematolojik hastalık gibi faktörler, infeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Nakil sürecinde gelişen infeksiyonlar üç farklı dönemde değerlendirilmektedir (Şekil 2.2). Geç dönemde humoral ve hücrel immün yetmezliğin tam olarak iyileşmemesi, kapsüllü patojen infeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır (13, 28).



Şekil 2.2: Nakil sonrası dönemlere göre olası infeksiyon etkenleri.

2.5.1. Pre-Engrafman Dönem

Hazırlama rejiminden nötrofil engrafmanı oluşana kadar geçen dönemdir. Bu süre otolog nakilde 10-14 gün, MAC kullanılan allojeneik nakilde 15 -30 gün ve NMA kullanılan allojeneik nakilde ise 5- 7 gündür (27). Greftin kemik iliğine yerleşmesine kadar geçen süre ve uzamış nötropeni süresi artmış infeksiyon riski ile ilişkilidir. Kemik iliği ve kordon kanı kök hücre nakillerinde, daha yavaş engrafman görülmesi sebebi ile infeksiyon riski daha fazladır (88, 89).

Hazırlama rejimleri, mukozal yüzeylere zarar vererek gastrointestinal sistemde bulunan kommensal patojenlerin kan dolaşımına geçmesine zemin hazırlamaktadır. Bu dönemde kan dolaşımı infeksiyonları (KDI) en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardır.

Otolog nakillerin %5-10'unda ve allojeneik nakillerin %20-50'sinde görülebilmektedir. Primer KDI'ler çoğunlukla santral venöz kateter (SVK) ilişkili veya mukozal bariyer yaralanması ile ilişkilidir. MAC rejimi, post-transplant siklofosfamid (PCy) uygulaması ve kordon kanı kök hücre nakli mukozal bariyer yaralanması ile ilişkili KDI için anlamlı risk faktörleri olarak respit edilmiştir. Pnömoni, tiflit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu klinik olarak sıkça belgelenen diğer bakteriyel enfeksiyonlardır (88-93).

Bir merkezde HKHN sonrası gelişen KDI'ler 1993-2017 arasında 25 yıl takip edilmiş ve yıllar içinde Gram pozitif kokların (GPK) oranında belirgin ve sürekli bir azalma, Gram negatif basillerin (GNB) oranında ise artış gözlenmiştir. 2008 yılında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* spp. ve çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *Pseudomonas aeruginosa* suşları dikkat çekmiş ve prevalansları zamanla artmıştır (94). Günümüzde ise karbapenem dirençli (KD) *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere çoklu ilaca dirençli GNB enfeksiyonları önemli bir sorun oluşturmaktadır.

2.5.2. Erken Post-Engrafman Dönem

Nötrofil iyileşmesiyle başlar, engrafman sonrası 100. güne kadar devam eder. Bu dönemde T lenfositlerin rejenerasyonu başlamıştır ancak GVHH ve immünsüpresif tedavilerin devam ettirilmesi bağışıklık yanıtını azaltabilmektedir. Bu dönemde enfeksiyon için ana risk faktörleri SVK bulunması, bağışıklık yanıtının yetersizliği ve GVHH ile ilişkili faktörlerdir. Gastrointestinal GVHH, mukozal hasar yaratması sebebi ile bakteriyel ve fungal KDI'lere yol açmaktadır (40, 90-93).

CMV reaktivasyonu, CMV seropozitif olan hastaların %20-40'ında meydana gelmektedir. CMV reaktivasyonu takibi serumda pp65 antijen testi veya CMV -DNA PZR ile yapılmaktadır. Kronik GVHH veya HLA-uyumsuz allojeneik nakil ve bağışıklık yanıtının geç iyileşmesi CMV enfeksiyonu için risk faktörleridir (95, 96).

Aspergillus spp. başta olmak üzere İFİ riski de devam etmektedir. Kronik GVHH nedeniyle yüksek doz steroid alan ve greft fonksiyonu zayıf olan hastaların %10'unda gelişebilmektedir. Bu sebeple yüksek riskli hastalara profilaktik antifungal tedavi önerilmektedir (97, 98).

2.5.3. Geç Post-Engrafman Dönem

Nakilden 100 gün sonra başlayan dönemdir. Hastanın immünolojik durumuna veya immünsüpresif tedavinin devamına bağlı olarak 18-36. haftaya kadar sürebilmektedir. Bu

dönemde bağışıklık sisteminde kademeli bir yeniden yapılanma görülür ancak belirli infeksiyonların riski devam etmektedir. Işınlama içeren hazırlama rejimleri, kronik GVHH ve CMV seropozitif donörden seronegatif alıcıya yapılan nakiller geç dönemde ağır bakteriyel infeksiyonlar açısından anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (99).

Kapsüllü bakteri (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*) infeksiyonları, VZV reaktivasyonu ve İFİ bu dönemde gelişebilmektedir. Kronik GVHH veya ciddi hipogammaglobulinemi olan hastalarda kapsüllü patojenlere karşı oral penisilin, veya yerel direnç oranlarına göre uygun antibiyotik profilaksisi verilmesi, gereğinde intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi uygulanması ve aşılama önerilmektedir (100).

2.6. Hematopetik Kök Hücre Alıcılarında Mortalite ve Risk Faktörleri

Hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında sağkalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Non-relaps mortalite (NRM), primer hastalığın nüks etmesinden bağımsız (İnfeksiyonlar, GVHH, organ toksisitesi veya diğer komplikasyonlar) nedenlerden kaynaklanan ölümleri temsil etmektedir. Transplant ilişkili mortalite (TİM) ise nakil sürecine doğrudan bağlı herhangi bir komplikasyon nedeniyle olan ölümleri ifade etmektedir. Erken TİM için bağımsız yüksek risk faktörleri arasında ≥ 40 yaş, nakil sayısı, kordon kanı kök hücre nakli, hematolojik hastalık tanısı ve nakil arasındaki sürenin uzun olması yer almaktadır (101).

Hematopoietik kök hücre nakli komorbidite indeksi (HKHN-Kİ), 17 maddeden oluşan, NRM ve genel sağkalım oranlarını ön görmede başarılı bir skor sistemidir (Tablo2.7). RIC ve NMA rejimi uygulanan gruplarda < 60 yaş olan hastalarda NRM ve genel sağkalım tahmini için kullanılabilirliğini doğrulamıştır. Skor yükseldikçe komplikasyon ve mortalite riski artmaktadır. HKHN-Kİ skoru ≥ 3 olan hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir (102, 103). Nakil sonrası tüm dönemlerde infeksiyon ilişkili mortaliteyi artıran faktörler yaş, ileri hastalık evresi, nakil türü, kök hücre kaynağı ve nakil sayısı olarak tanımlanmıştır (104).

KDI nedeniyle gelişen mortalite için ana risk faktörleri arasında yaş, yüksek komorbidite skoru, steroid kullanımı, nötropeni süresi, yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi gelişmesi, başlangıçta şok varlığı, ÇİD-GNB infeksiyonları ve etkisiz ampirik tedavi yer almaktadır (92, 93). GNB infeksiyonları birçok çalışmada hem otolog hem allojeneik nakilde pre-engrafman ve erken post-engrafman dönemde mortaliteyi artıran önemli bir faktör olarak tespit edilmiştir (105, 106).

Tablo 2.7: Hematopoietik kök hücre nakli için komorbidite indeksi.

Komorbidite	Tanım	Puan
Kardiyak Aritmi	- Atriyal fibrilasyon - Atriyal flutter - Hasta sinüs sendromu - Ventriküler aritmi	1
Kardiyovasküler Hastalık	- Koroner arter hastalığı - Konjestif kalp yetmezliği - Miyokard enfarktüsü - Ejeksiyon fraksiyonu ≤ 50	1
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	- Crohn hastalığı veya ülseratif kolit	1
Diyabet	- İnsülin veya oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilen	1
Serebrovasküler Olay	- Geçici iskemik atak - Serebrovasküler iskemik veya hemorajik inme	1
Depresyon	- Psikolojik danışmanlık ve/veya spesifik tedavi gerektiren	1
Karaciğer – Hafif	- Kronik hepatit - Bilirubin > üst normal sınır (UNS)- 1.5 x UNS - AST/ALT > UNS- 2.5 x UNS	1
Obezite	- Vücut kitle indeksi >35 (erişkinlerde) - Yaşa göre vücut kitle indeksi ≥ 95 persantil (çocuklarda)	1
İnfeksiyon	- Hazırlama rejimi öncesi, sırasında ve sonrasında antimikrobiyal tedavi gerektiren infeksiyon	1
Romatolojik Hastalık	-Tedavi gerektiren	2
Peptik Ülser	- Endoskopi ile doğrulanmış ve tedavi gerektiren	2
Renal Hastalık	- Serum kreatinin >2 mg/dl (veya >177 μ mol/L) - Diyaliz gerektiren - Önceden böbrek nakli yapılmış	2
Pulmoner Hastalık – Orta	- Hemogloblin için düzeltilmiş DLCO %66-80 - FEV1 %66-80 - Hafif aktivite ile dispne	2
Pulmoner Hastalık - Şiddetli	- Hemogloblin için düzeltilmiş DLCO ≤ 65 - FEV1 ≤ 65 - İstirahatte dispne veya oksijen tedavisi gerektiren	3
Kalp Kapak Hastalığı	-Asemptomatik mitral kapak prolapsusu hariç	3
Solid tümör	- Cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilmiş, non-melanom cilt kanserleri hariç	3
Karaciğer Hastalığı – Orta/şiddetli	- Karaciğer sirozu - Bilirubin > 1.5 x UNS - AST/ALT > 2.5 x UNS	3

(Kısaltmalar: UNS: Üst normal sınır, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü, FEV: Zorlu ekspiratuvar volüm, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Koç Üniversitesi Etik Kurul'u (Karar No: 2023.230.IRB2.050) tarafından onaylanan bu çalışma, retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.1. Hastaların Özellikleri

Koç Üniversitesi Hastanesi (KUH) Kemik İliği Transplantasyon Merkezi'nde 2016-2024 yılları arasında hematolojik malignite nedeniyle otolog veya allojeneik HKHN yapılan 522 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- >18 yaş erişkinler
- Hematolojik malignite nedeniyle KUH'ta periferik kan veya kemik iliği kullanılarak kök hücre nakli yapılmış ve takip edilmiş hastalar
- Relaps/refrakter hastalık nedeniyle ikinci nakli KUH'ta yapılan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- <18 yaş hastalar
- Solid organ tümörü veya otoimmün hastalık nedeniyle kemik iliği nakli yapılan hastalar
- Kemik iliği nakli vericileri
- Dış merkezde kemik iliği nakli yapılmış olup sonrasında KUH'ta takip edilen hastalar

Hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet) ve tıbbi özgeçmişleri KUH veri tabanı (Nucleus ®) taranarak kaydedilmiştir. Hasta takibinde not edilen hematoloji ve enfeksiyon ilişkili değişkenler Tablo3.1'de gösterilmiştir. Dahil edilen hastalarda enfeksiyon durumunun tespiti ve enfeksiyon tanıları; semptom ve bulgular, biyokimyasal parametreler, mikrobiyolojik kültürler ve görüntüleme sonuçları değerlendirilerek kişi özelinde kararlaştırılmıştır. Bakteriyemilerin değerlendirmesinde, saptanan her bir KDI atağı (n=150) mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmiştir. Analizlerde, birden çok KDI varsa, ilk atak (n=145) dikkate alınmıştır. Hastalar nakil sonrası ilk 100 gün takip edilmiştir. Birincil sonlanım noktası 30. gün içinde mortalite, ikincil sonlanım noktası 100. gün içinde mortalite olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.1: Hasta takibinde not edilen değişkenler.

Hematolojik Değişkenler	İnfeksiyon İlişkili Değişkenler
Primer hastalık	Antimikrobiyal profilaksiler
Relaps / Refrakter hastalık	Yatışındaki klinik infeksiyon tanısı
Nakil tipi	Febril nötropeni varlığı
Nakil sayısı	Yatışındaki en yüksek CRP ve prokalsitonin değerleri
Yatış süresi (gün)	HBV serolojisi
Hazırlama rejimi	Kan kültürü üremeleri ve kaynağı
Verilen kök hücre miktarı (10^6 hücre/kg)	İnvaziv fungal infeksiyon
Nötrofil engraftmanı (gün)	CMV reaktivasyonu
Trombosit engraftmanı (gün)	EBV reaktivasyonu
GVHH	BKPyV reaktivasyonu
GVHH profilaksisi	<i>C. difficile</i> infeksiyonu
Steroid tedavisi	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
	Viral üst solunum yolu infeksiyonları
	Nakil sürecinde aldığı antimikrobiyal tedaviler

(Kısaltmalar: GVHH: Graft-Host Hastalığı, CRP: C-reaktif protein, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüs, BKPyV: BK Polyoma virüs, *C.difficile*: *Clostridiodes difficile*)

3.2.Tanımlar

Ateş: Timpanik vücut sıcaklığının tek bir ölçümle $\geq 38,3^\circ\text{C}$ olması veya bir saatten uzun süreyle $\geq 38^\circ\text{C}$ olarak sebat etmesidir (52).

Nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $\leq 500/\text{mm}^3$ olması veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında iken 24-48 saat içerisinde $\leq 500/\text{mm}^3$ olacağının beklenmesidir (52).

Nötrofil Engraftmanı: Mutlak nötrofil sayısının en az üç gün ardı sıra $>500/\text{mm}^3$ olmasıdır (107).

Trombosit Engraftmanı: Transfüzyon desteği yapılmaksızın, trombosit sayısının en az 7 gün boyunca $>20\ 000/\text{mm}^3$ olmasıdır (107).

Steroid Tedavisi: Sistemik olarak ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri doz steroid tedavisinin 14 günden uzun süre kullanılmasıdır.

Primer KDİ: Vücutta belirli bir infeksiyon kaynağı veya bölgesi olmaksızın kan dolaşımında mikroorganizmaların var olmasıdır. Kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu (Kİ-KDİ) veya mukozal bariyer yaralanması ilişkili KDİ bu grupta yer almaktadır.

Sekonder KDI: Belirli bir odaktan veya infeksiyon bölgesinden kaynaklanan mikroorganizmaların kan dolaşımına yayılmasıdır. Pnömoni, üriner sistem infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları sekonder KDI nedeni olabilmektedir.

İnvaziv Fungal İnfeksiyon (İFİ): Uygun konak faktörleri olan hastalarda, steril bölgelerden alınan histopatolojik veya mikrobiyolojik örneklerde mantar formları veya mantar ilişkili doku hasarının tespit edilmesi; steril olmayan alanlardan ise klinik, radyolojik ve/veya serolojik testlerle mantar infeksiyonuna ait invazyon kanıtının olmasıdır. Galaktomannan pozitifliği sınır değeri serumda 1 ng/ml, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında 0,7 ng/ml olarak belirlenmiştir. İnvaziv aspergilloz (İA) için olası, muhtemel ve kesin tanımlamaları yapılmıştır (108).

Olası İA: Yüksek riskli hastada, akciğerlerde radyolojik olarak nonspesifik bulgular (nodül, filtrasyon) veya mikrobiyolojik kanıt (alt solunum yolu örneklerinde kültür üremesi veya serum/BAL galaktomannan pozitifliği) bulunmasıdır.

Muhtemel İA: Yüksek riskli hastada, akciğerlerde radyolojik olarak belirgin bulgular (halo görüntüsü, kavitasyon) ve mikrobiyolojik kanıt (alt solunum yolu örneklerinde kültür üremesi veya serum/BAL galaktomannan pozitifliği) bulunmasıdır.

Kesin İA: Doku biyopsisi veya cerrahi örnekleme ile alınan akciğer dokusunda direkt olarak *Aspergillus* spp. gösterilmesi veya doku invazyonu histopatolojik incelemede tespit edilmesidir.

CMV Reaktivasyonu: Kanda bakılan CMV DNA PZR seviyelerinin >1000 kopya/mL olmasıdır (109).

EBV Reaktivasyonu: Kanda bakılan EBV DNA PZR seviyelerinin >1000 kopya/mL olmasıdır (110).

BK Polyoma Virüs (BKPyV) Reaktivasyonu: Sistit semptomları ve makroskobik hematüri olan hastalarda, idrarda BKPyV DNA >7 log₁₀ kopya/mL veya plazma viral yük >3–4 log₁₀ kpy/ml tespit edilmesidir (111).

***Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP):** Klinik risk faktörleri bulunan ve radyolojik olarak PJP ile uyumlu olan hastaların alt solunum yolu örneklerinde (Balgam, BAL) PZR veya direkt florasan antikor (DFA) ve Giemsa boyama ile pozitiflik saptanmasıdır.

***Clostridioides difficile* İnfeksiyonu:** Günde üç veya daha fazla sayıda sulu kıvamda dışkılayan hastaların dışkı örneklerinde *C. difficile* glutamat dehidrogenaz (GDH), *C. difficile* Toksin A&B veya *C. difficile* PZR pozitifliği bulunması olarak tanımlanmıştır.

Viral Üst Solunum Yolu İnfeksiyonları: Üst solunum yolu infeksiyonu semptomları olan hastalardan alınan nazal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2, Influenza Virüs A&B, Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), Rhinovirüs/Enterovirüs, Parainfluenza gibi patojenlerin hızlı antijen testleri veya multipleks PZR panelleri ile tespiti olarak tanımlanmıştır.

3.3.Mikrobiyolojik Değerlendirme

Kan kültürlerinin inkübasyonu ve mikrobiyolojik değerlendirmeleri KUH Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Kan kültürleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kültür sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kültürler, negatif olarak değerlendirilmeden önce cihazda 7 gün inkübe edilmiştir. Üreme olması halinde tanımlama işlemleri için matris ile desteklenmiş lazer desorpsiyon / iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) kullanılmıştır. Kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan izolatlar, Koç Üniversitesi – İş Bankası İnfeksiyon Hastalıkları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (KUISCID) yeniden canlandırılarak moleküler yöntemlerle incelenmiştir.

Moleküler Çalışmalar

Bakteri izolatları KUH Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda bulunan -80°C saklama buzdolabından (n=34) çıkarıldı. İlk aşamada steril öze yardımı ile %5 koyun kanlı agar besiyerine ekildi. Etüvde 24-48 saat inkübasyon sonucunda üreme olan örneklerden (n=23), triptik soy agar (TSA) besiyerine pasaj alındı. İnkübasyon sonrasında üreme olan bakteriler (n=23), 100 ul steril su içinde 95°C'de 15 dakika kaynatıldıktan sonra 20.000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant ayrılarak OXA-48 benzeri karbapenemaz, *Klebsiella pneumoniae* benzeri karbapenemaz (KPC-1) ve New Delhi metallo-beta-laktamaz (NDM-1) bölgeleri multipleks PZR ile çoğaltıldı (Tablo 3.2). Agaroz jel elektroforezi kullanılarak bu genlerin varlığı araştırıldı.

Tablo 3.2: Karbapenemaz genlerinin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılması.

Bileşen	25 µl Tepkime	
Su	9 µl	
<i>Green DreamTaq Tampon solüsyonu</i>	12.5 µl	
25 µM OXA-48 İleri Primer	0.5 µl	
25 µM OXA-48 Ters Primer	0.5 µl	
25 µM NDM-1 İleri Primer	0.5 µl	
25 µM NDM-1 Ters Primer	0.5 µl	
25 µM KPC-1 İleri Primer	0.5 µl	
25 µM KPC-1 Ters Primer	0.5 µl	
Ara Toplam	24.5 µl	
Taslak DNA	0.5 µl	
Genel Toplam	25 µl	
Basamak	Sıcaklık	Zaman
Başlangıç Denatürasyonu	95°C	4 dakika
30 döngü	95°C	30 saniye
	62 °C	30 saniye
	72 °C	1 dakika
Son Uzatma	72 °C	5 dakika
Bekleme	10 °C	∞

3.4.İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için yüzde oranlar (%); sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS); minimum (min)-maksimum (maks) değer hesaplanmıştır. Kategorik ve oransal değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher-Exact testi; sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda Student's T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi yapılmıştır. İnvaziv aspergilloz gelişimini artıran faktörler için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapılmıştır. Allojeneik nakil yapılan grupta (n=139) CMV reaktivasyonu için risk faktörleri analiz edilmiştir. Mortaliteyi belirleyen faktörler, 30 ve 100 gün sonlanım kabul edilerek çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiş, lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Kan kültürü üremelerinde ilk atak (n=145) lojistik regresyon analizinde esas alınmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık için p değeri ≤ 0.05 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz STATA- BE 17.1 ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 522 hasta dahil edildi. Hastaların 238'i (%45) kadın, 284'ü (%55) erkekti. Ortalama yaş 51 (SS;14.1 min:18 maks:75) idi. Hastaların demografik özellikleri, sistemik ve infeksiyon hastalıkları Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri ve özgeçmişleri.

n=522 (%)	
Ortalama Yaş (SS; min-maks)	51 (14.1 ;18-75)
Cinsiyet	
Kadın	238 (45)
Erkek	284 (55)
Sistemik Hastalıklar	
Hipertansiyon	84 (16)
Diabetes Mellitus	64 (12)
Kronik Böbrek Yetmezliği	21 (4)
Koroner Arter Hastalığı	20 (4)
Solid Kanser Öyküsü	11 (2)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	9 (2)
Böbrek Nakli	5 (1)
İnfeksiyon Hastalıkları Açısından Geçmişi	
Okült HBV İnfeksiyonu	95 (18)
Kronik HBV İnfeksiyonu	7 (1)
HIV İnfeksiyonu	2 (0.4)
Geçirilmiş İnvaziv Fungal İnfeksiyon	37 (7)
0-30 gün	9 (1.7)
31-100 gün	9 (1.7)
>100 gün	20 (5)

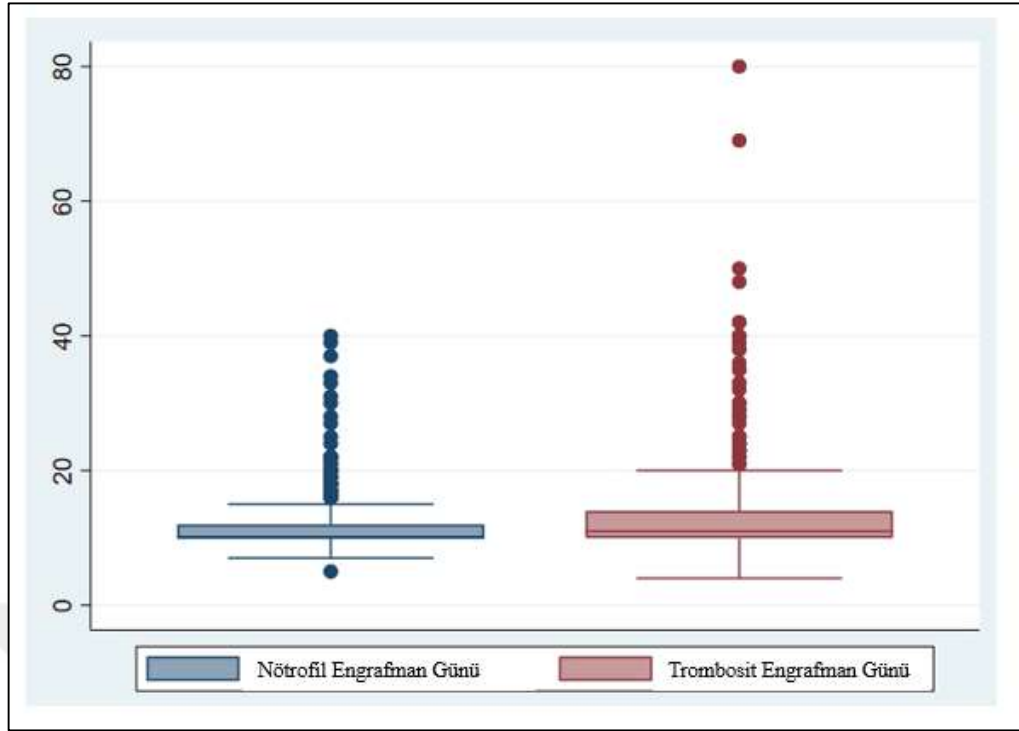
(Kısaltmalar: SS: Standart sapma, HBV: Hepatit B virus, HIV: İnsan immun yetmezlik virus)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 186'sında (%36) Hodgkin dışı lenfoma (NHL), 170'inde (%33) multipl miyelom (MM), 58'inde (%11) Hodgkin lenfoma (HL), 50'sinde (%9.5) akut miyeloid lösemi (AML), 28'inde (%5) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 21'inde (%4) miyelodisplastik sendrom (MDS) ve geri kalanında kronik lenfositik lösemi (KLL), kronik miyeloid lösemi (KML) ve aplastik anemi (AA) tanıları vardı (Tablo 4.2). Hastaların 184'ünde (%35) nakil esnasında primer hastalık relaps / refrakter durumdaydı. Yapılan nakillerin 383'ü (%73) otolog, 139'u (%27) allojeneik nakildi. Allojeneik nakil yapıların hastaların 31'inde (%22) alternatif verici kullanıldı. Nakledilen CD34 hücre sayısı ortalama 7.6×10^6 /uL (SS:5.3; min:2.1-maks:56), ortalama nötrofil engraftman süresi 11.6 gün (SS:4.1; min:5-maks:40) ve ortalama trombosit engraftman süresi 13.8 gün (SS:7.6; min:4-maks:80) olarak saptandı (Şekil 4.1). Nakil sürecinde saptanan en yüksek C-reaktif protein (CRP) ortalaması 152 mg/dL (115; 1-593) ve prokalsitonin (PCT) ortalaması 4.4 ng/dL (14.6; 0.003-100) olarak hesaplandı (Şekil 4.2). Takip edilen sürede 46 (%9) hastada GVHH gelişti, 114 hasta (%22) sistemik steroid tedavisi aldı.

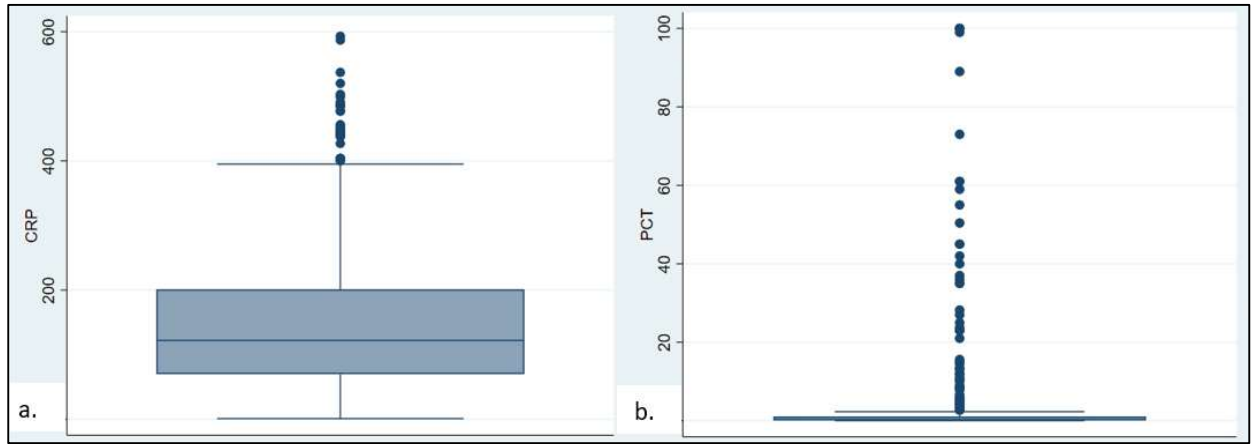
Tablo 4.2: Hastaların hematolojik özellikleri.

	n=522 (%)
Primer Hastalık	
Non-Hodgkin Lenfoma	186 (36)
Multipl Miyelom	170 (33)
Hodgkin Lenfoma	58 (11)
Akut Miyeloid Lösemi	50 (9.5)
Akut Lenfoblastik Lösemi	28 (5)
Miyelodisplastik Sendrom	21 (4)
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (0.5)
Kronik Miyeloid Lösemi	3 (0.5)
Aplastik Anemi	3 (0.5)
Relaps/Refrakter Hastalık	184 (35)
Nakil Sayısı:	
1	470 (90)
2	52 (10)
Nakil Tipi	
Otolog	383 (73)
Allojeneik	139 (27)
CD34 sayısı ($\times 10^6$ /uL) (SS; min-maks)	7.6 (5.3; 2.1-56)
Total Beden Işınlama	47 (9)
Anti-Timosit Globulin	19 (4)
Post-Transplant Siklofosfamid	82 (16)
Siklosporin	135 (26)
Mikofenolat mofetil	74 (14)
Metotreksat	49 (9)
mTOR İnhibitörleri	22 (4)
Graft-versus-Host Hastalığı	46 (9)
Steroid Tedavisi	114 (22)
Yatış günü ortalama (SS; min-maks)	31.5 (16.3; 15-145)

(Kısaltmalar: SS: Standart sapma, mTor: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi)



Şekil 4.1: Nötrofil ve trombosit engrafman sürelerinin dağılımı (n=522).



Şekil 4.2: Nakil sürecinde saptanan maksimum C-Reaktif Protein (CRP) (mg/dL) (a) ve prokalsitonin (ng/dL) (b) değerlerinin dağılımı (n=522).

4.2. Pre-engrafman ve Erken Post-engrafman Dönemde Saptanan İnfeksiyonlar

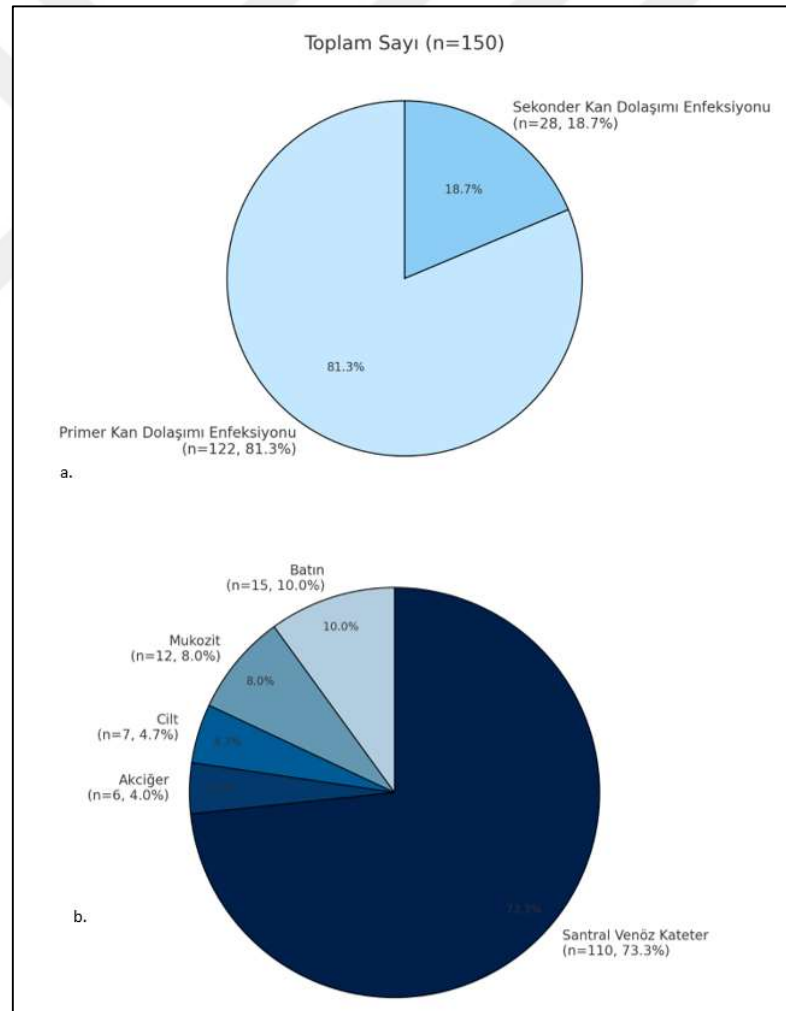
Çalışmaya dahil edilen hastaların 489'unun (%94) pre-engrafman dönemde febril nötropeni atağı geçirdiği tespit edildi (Tablo 4.3). Pre-engrafman ve erken post-engrafman dönemde klinik olarak en fazla kan dolaşımı infeksiyonu (n=111, %21) görülürken, en az merkezi sinir sistemi infeksiyonu (n=1, %0.2) görüldü. Klinik olarak enterokolit (n=64, %12) tanısı alan hastaların 14'ünde (%2.6) *C. difficile* infeksiyonu saptandı.

Tablo 4.3: Pre-engrafman ve erken post-engrafman dönemde klinik infeksiyon tanıları.

	n=522 (%)
Febril Nötropeni	489 (94)
Kan Dolaşımı İnfeksiyonu	111 (21)
İntraabdominal İnfeksiyon	71 (14)
Enterokolit	64 (12)
Kolesistit	2 (0.04)
Divertikülit	2 (0.04)
Mezenterit	2 (0.04)
Pnömoni	47 (9)
Üriner Sistem İnfeksiyonu	12 (2)
Perianal İnfeksiyon	6 (1)
Deri – Yumuşak Doku İnfeksiyonu	2 (0.04)
Kemik Eklem İnfeksiyonu	2 (0.4)
Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonu	1 (0.2)

4.2.1. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları ve Bakteriye Etkenler

Hastaların 100 günlük takibinde toplam 150 adet KDİ geliştiği tespit edildi. Bu enfeksiyonların 122'si (%81) primer KDİ atağı; bunlar içinde 111'i (%73) SVK ve 12'si (%8) mukozit kaynaklı KDİ olarak değerlendirildi (Şekil 4.3). Gram negatif bakteriler (%73), Gram pozitif bakterilere (%24) göre daha yüksek oranda saptandı. Bakteriye etkenler içinde en fazla *Escherichia coli* (%32) ve *Klebsiella pneumoniae* (%30) saptandı (Tablo 4.4). Sadece bir hastada vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* üremesi oldu. Çalışmaya sürecinde hiç *Acinetobacter baumannii* ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonu izole edilmedi. Üç kişide farklı zamanlarda aynı mikroorganizma iki kez, bir kişide farklı zamanlarda aynı mikroorganizma ile üç kez üredi. KDİ ataklarının dokuzunda (%1.7) iki bakteri, birinde üç (%0.2) bakteri izole edildi.



Şekil 4.3: Kan dolaşımı enfeksiyonları için (a.) primer ve sekonder bakteriyemi ve (b.) bakteriyemi kaynaklarının dağılımı.

Tablo 4.4: Atak bazında ilk 100 günde gelişen bakteriyemi etkenleri ve fenotipik direnç oranları.

	Toplam Sayı n=150 (%)	Fenotipik Direnç	Direnç Oranları n (%)
Gram Negatif Bakteriler			
<i>Escherichia coli</i>	48 (32)		n=48 (%)
		Kinolon Direnci	39 (81)
		GSBL	17 (35)
		Karbapenem Direnci	2 (4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45 (30)		n=45 (%)
		Kinolon Direnci	36 (80)
		GSBL	38 (84)
		Karbapenem Direnci	32 (71)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (9)		n=13 (%)
		Kinolon Direnci	6 (66)
		Karbapenem Direnci	3 (23)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (3)		
Gram Pozitif Bakteriler			
Koagülaz (-) <i>Staphylococcus</i> spp.	19 (13)		n=19 (%)
		Metisilin Direnci	12 (63)
<i>Enterococcus</i> spp.	9 (6)		n=9 (%)
		Ampisilin Direnci	8 (88)
		Vankomisin Direnci	1 (11)
<i>Streptococcus</i> spp.	8 (5)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0.6)	Metisilin Direnci	0
<i>Candida</i> spp.	5 (3)		
<i>Fusarium</i> spp.	1 (0.6)		
Diğer	8 (5)		

(Kısaltmalar: GSBL: Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz)

4.2.2. İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

İnvaziv kandidiyaz, sekiz (%1.5) hastada saptandı. Dokuz hastadan beşi kandidemi, biri pnömoni, biri özefajit ve biri plevrit olarak tanımlandı. Bir hastanın kan kültüründe *Fusarium* spp. üremesi oldu.

İnvaziv aspergilloz (İA), 30 günlük takipte 60 (%11.5) hastada, 100 günlük takipte 66 (%12) hastada saptandı (Tablo 4.5). Otolog nakil grubunda (n=383) 30 günde 37 (%9.5), 100 günde 39 (%10) hastada; allojeneik nakil grubunda (n=139) 30 günde 23 (%16.5), 100 günde 27 (%19.5) hastada saptandı. Bir hastanın balgam kültüründe *Aspergillus terreus* üremesi oldu, iki hastada patolojik olarak *Aspergillus* spp. hifleri gösterildi. Çalışmaya dahil eden hastalarda AML tanısı almak, allojeneik nakil yapılması, uzamış engrafman süresi ve steroid tedavisi almak İA ile ilişkili bulundu (Tablo 4.6). Çok değişkenli analizde İA riskinin uzamış nötropenide 2.6 kat, sistemik steroid tedavisi verildiğinde 3.3 kat arttığı gösterildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.5: İnvaziv aspergilloz dağılımı ve sıklığı.

Tanı	30 gün			100 gün		
	Toplam Sayı n=60 (%)	Allojeneik Nakil n=139 (%)	Otolog Nakil n=383 (%)	Toplam Sayı n=66 (%)	Allojeneik Nakil n=139 (%)	Otolog Nakil n=383 (%)
Olası	50 (83)	19 (14)	31 (8)	53 (80)	22 (16)	31 (8)
Muhtemel	8 (13)	3 (2)	5 (1.3)	11 (16)	4 (3)	7 (2)
Kesin	2 (3)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (3)	1 (0.7)	1 (0.2)

Tablo 4.6: Nakil sonrası 100 günde invaziv aspergilloz (olası, muhtemel ve kesin) gelişimi için risk faktörleri.

	Toplam Sayı n=522 (%)	İnvaziv Aspergilloz n=66 (%)	OR	%95 CI	<i>p</i>
Yaş >60	197 (38)	25 (38)	1.006	0.591-1.714	0.980
Erkek Cinsiyet	284 (55)	35 (53)	0.9	0.559-1.574	0.810
Eski İnvaziv Fungal İnfeksiyon	37 (7)	4 (6)	0.8	0.283-2.414	0.722
Primer Hastalık					
Non-Hodgkin Lenfoma	186 (36)	27 (41)	1.2	0.763-2.190	0.339
Multipl Miyelom	170 (33)	13 (20)	0.4	0.247-0.882	0.019
Hodgkin Lenfoma	58 (11)	6 (9)	0.7	0.319-1.887	0.577
Akut Miyeloid Lösemi	50 (9.5)	11 (17)	2.1	1.034-4.418	0.040
Akut Lenfoblastik Lösemi	28 (5)	4 (6)	1.1	0.389-3.459	0.788
Miyelodisplastik Sendrom	21 (4)	4 (6)	1.6	0.542-5.112	0.372
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (0.5)	0	-	-	-
Kronik Miyeloid Lösemi	3 (0.5)	0	-	-	-
Aplastik Anemi	3 (0.5)	1 (1.5)	3.4	0.312-39.058	0.310
Relaps/Refrakter Hastalık	184 (35)	27 (41)	1.3	0.778-2.234	0.303
Nakil Tipi			2.1	1.245-3.630	0.006
Otolog	383 (73)	39 (59)			
Allojeneik	139 (27)	27 (41)			
Nakil Sayı			1.7	0.836-3.703	0.136
1	110 (79)	56 (85)			
2	29 (20)	10 (15)			
Nötrofil Engrafmanı >15 gün	71 (14)	20 (30)	3.4	1.894-6.293	<0.001
Trombosit Engrafmanı > 15 gün	83 (59)	34 (51)	3.7	2.223-6.434	<0.001
Graft-versus-Host Hastalığı	46 (9)	8 (12)	1.5	0.674-3.411	0.310
Steroid Tedavisi	114 (22)	31 (47)	3.9	2.322-6.821	<0.001

Tablo 4.7: İnvaziv aspergilloz gelişimini artıran faktörlerin çok değişkenli analizi.

	OR	%95 CI	<i>p</i>
Allojeneik Nakil	0.6	0.281-1.494	0.310
Nötrofil Engrafmanı >15 gün	2.4	1.164-5.304	0.016
Steroid Tedavisi	3.3	1.830-6.272	<0.001

4.2.3. Viral İnfeksiyonlar

Hastalarda 100 güne kadar CMV, EBV ve BKyP reaktivasyonu takip edildi. En sık CMV reaktivasyonu saptandı (Tablo 4.8). Allojeneik nakil yapılan bireylerde PCy verilmesi ve GVHH gelişmesi CMV reaktivasyonu için risk faktörü saptandı (Tablo 4.9). Çok değişkenli analizde CMV reaktivasyon riskinin PCy tedavisi verilmesi halinde 2.9 kat ($p:0.005$, OR:2.9, %95 CI:1.393-6.198), GVHH gelişmesi halinde 4.4 kat ($p:<0.001$, OR:4.4, %95 CI:1.925-10.109) artışı gösterildi.

Tablo 4.8: Viral etkenler ve reaktivasyon sıklıklarının nakil sonrası 100 gün içinde dağılımı.

	Toplam Sayı n=522 (%)	Allojeneik Nakil n=139 (%)	Otolog Nakil n=383 (%)
CMV Reaktivasyonu	99 (19)	77 (55)	22 (6)
Rekürren CMV Reaktivasyonu	18 (3)	14 (10)	4 (1)
BKyP Virüs Reaktivasyonu	25 (5)	25 (18)	0
EBV Reaktivasyonu	5 (1)	4 (3)	1 (0.2)

Tablo 4.9: Allojeneik nakil yapılan kişilerde ilk 100 günde CMV reaktivasyonu risk faktörleri.

	Toplam Sayı n=139 (%)	CMV Reaktivasyonu n=77 (%)	OR	%95 CI	<i>p</i>
Yaş >60	41 (29)	18 (23)	0.5	0.247-1.081	0.078
Erkek Cinsiyet	52(37)	33 (42)	1.6	0.839-3.430	0.141
Primer Hastalık					
Akut Miyeloid Lösemi	50 (35)	26 (33)	0.8	0.402-1.618	0.546
Akut Lenfoblastik Lösemi	27 (19)	15 (19)	1	0.432-2.348	0.985
Non-Hodgkin Lenfoma	25 (18)	17 (22)	1.9	0.764-4.785	0.166
Miyelodisplastik Sendrom	21 (15)	9 (12)	0.5	0.215-1.409	0.214
Hodgkin Lenfoma	5 (3.5)	4 (5)	3.3	0.363-30.699	0.286
Aplastik Anemi	3 (2)	2 (2.5)	1.6	0.144-18.368	0.694
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (2)	2 (2.5)	1.6	0.144-18.368	0.694
Kronik Miyeloid Lösemi	3 (2)	1 (1.2)	0.3	0.349-4.457	0.452
Multipl Miyelom	2 (1.5)	1 (1.2)	0.8	0.049-13.096	0.877
Relaps/Refrakter Hastalık	62 (44)	37 (48)	1.3	0.696-2.692	0.362
Nakil Sayısı			2.06	0.864-4.937	0.98
1	110 (79)	57 (74)			
2	29 (20)	20 (26)			
Nötrofil Engrafmanı >15 gün	60 (43)	31 (40)	0.7	0.390-1.506	0.441
Trombosit Engrafmanı> 15 gün	83 (59)	50 (65)	1.6	0.821-3.225	0.162
Graft-versus-Host Hastalığı	46 (33)	41 (53)	2.5	1.278-5.197	0.007
Post-transplant Siklofosfamid	82 (59)	53 (69)	2.5	1.255-5.029	0.009
Steroid Tedavisi	71 (51)	43 (56)	1.5	0.787-3.009	0.210

4.2.4. Solunum Yolu İnfeksiyonları Etkenleri

Yatışında alt ve üst solunum yolu etkenleri ile enfekte olduğu tespit edilen hastaların oranları Tablo 4.10' da gösterilmiştir.

Solunum yolu virüslerinden SARS-CoV-2, Rinovirüs/Enterovirüs ve RSV tanıları PZR yöntemi, *Legionella pneumophila* tanısı idrarda antijen testi ile konuldu. PJP PCR 2 kişide pozitif, PJP DFA ve Giemsa boyama ise 2 kişide pozitif bulundu. PJP tanısı alan 4 kişide de toraks bilgisayarlı tomografide PJP ile uyumlu bilateral santral buzlu cam görüntüleri vardı.

Tablo 4.10: Alt ve üst solunum yolu etkenlerinin nakil sonrası 100 gün içinde sağkalıma göre dağılımı.

	Toplam Sayı n=522 (%)	Sağ Kalan n=470 (%)	Ölen n=52 (%)	Ortalama Gün (SS; min-maks)
SARS-CoV-2	5 (1)	3 (0.6)	2 (4)	4.8 (3.1; 1-10)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	4 (0.8)	1 (0.2)	3 (6)	22.7 (12.9; 10-44)
Rinovirüs/Enterovirüs	3 (0.6)	3 (0.6)	0	32.6 (8.9; 22-44)
Respiratuar sinsityal virüs	1 (0.2)	1 (0.2)	0	35
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (0.2)	0	1 (2)	11

4.3. Antimikrobiyal Tedavilerin Değerlendirilmesi

Nakil sürecinde antimikrobiyal profilakside en fazla kinolon grubu antibiyotikler (%82) tercih edilirken, antifungal profilakside otolog nakil grubunda en fazla flukonazol (%97) ve allojeneik nakil grubunda en fazla posakonazol (%60) kullanıldığı saptandı (Tablo 4.10). Antiviral profilaksi için asiklovir veya valasiklovir tercih edildi. HBV profilaksisi amacıyla 74 (%14) kişi entekavir, 20 (%4) kişi tenofovir bazlı tedavi aldı.

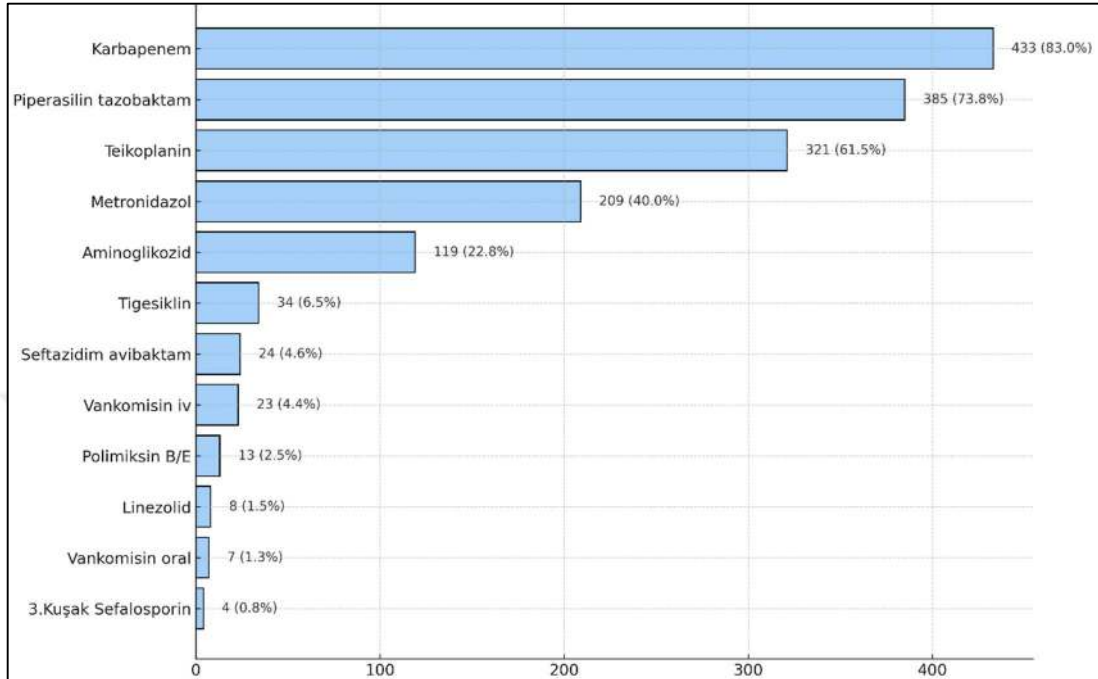
Tablo 4.11: Nakil öncesi başlanan profilaktik antibiyotik ve antifungal tedaviler.

	Toplam Sayı n=522 (%)	Otolog Nakil n=383 (%)	Allojeneik Nakil n=139(%)
Antibiyotik Profilaksi			
Kinolon	429 (82)	322 (84)	107 (77)
Sefalosporin	49 (9)	45 (11)	4 (3)
Piperasilin Tazobaktam	19 (4)	6 (1.5)	13 (9)
Karbapenem	18 (3)	3 (0.7)	15 (11)
Glikopeptid	12 (2)	1 (0.26)	11 (8)
Aminoglikozid	4 (1)	0	4 (3)
Ampisilin Sulbaktam	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.7)
Antifungal Profilaksi			
Flukonazol	388 (74)	371 (97)	17 (12)
Posakonazol	86 (16)	3 (0.7)	83 (60)
Vorikonazol	36 (7)	6 (1.5)	30 (21)
Liposomal-Amfoterisin B	10 (2)	2 (0.5)	8 (6)
Ekinokandin	4 (1)	1 (0.26)	3 (2.1)

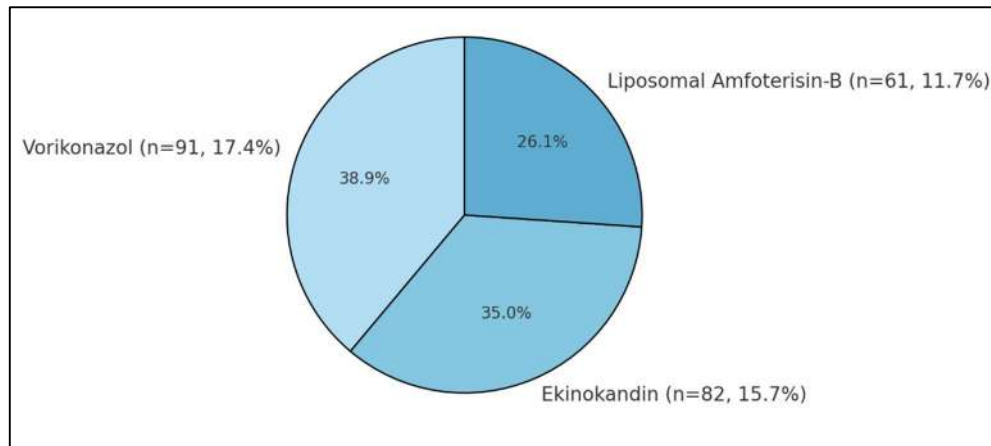
Hastaların nakil yatışı süresince profilaktik tedaviler dışında ampirik veya etkene yönelik verilen antibiyotik ve antifungal tedavilerin dağılımı irdelendi. En fazla karbapenem (%83), piperasilin tazobaktam (%74) ve teikoplanin (%61) tedavilerinin kullanıldığı saptandı (Şekil 4.5). Ampirik metronidazol kullanımının %40 oranında görüldü.

Flukonazol ve posakonazol profilakside kullanılırken, vorikonazol (%17), ekinokandinler (%16) ve liposomal amfoterisin-B (%12) oranında İFİ tedavisinde tercih edildi (Şekil 4.6).

CMV reaktivasyonu sebebi ile 49 (%9) kişiye gansiklovir, BKyP Virus reaktivasyonu sebebi ile 6 (%1) kişiye Sidofovir, iv tedavileri verildi. RSV pozitifliği tespit edilen bir kişi de endikasyon dahilinde Ribavirin tedavisi aldı.



Şekil 4.5. Nakil sonrasında verilen antibiyotik tedavilerinin dağılımı.



Şekil 4.6: Nakil sonrasında verilen antifungal tedavilerin dağılımı.

4.4. Mortalite Oranları ve Etki Eden Faktörler

Genel mortalite oranları 30 gün için %5 (n=25) ve 100 gün için %10 (n=52) idi. İlk 30 günde mortalite otolog nakil için %2 (n=8), allojeneik nakil için %12 (n=17) iken 100 günde otolog nakil için %3.6 (n=14), allojeneik nakil için %27 (n=38) tespit edildi. Enfeksiyon ilişkili mortalite 30 günde %96, 100 günde %80 olarak hesaplandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Enfeksiyon ve relaps ilişkili mortalite oranları.

	30 gün n=25 (%)	100 gün n=52 (%)
Enfeksiyon ilişkili mortalite	24 (96)	42 (80)
Non-Relaps mortalite	25 (100)	46 (89)
Relaps ilişkili mortalite	0	6 (11)

Hastalık ilişkili faktörler, uzamış engrafman süreleri ve yüksek inflamasyon belirteçleri 30 gün (Tablo 4.13) ve 100 gün (Tablo 4.14) mortalite için anlamlı enfeksiyon dışı faktörlerdi. Her iki dönemde de Gram negatif bakteriyemiler ve invaziv aspergilloz ölüm riskini artıran temel enfeksiyon ilişkili faktörlerdi. CMV reaktivasyonu gelişmesinin 100 günlük mortaliteye 2.5 kat daha fazla neden olduğu gösterildi. Lojistik regresyon analizinde primer hastalık durumu, allojeneik nakil yapılması, invaziv aspergilloz ve *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi gelişmesi 100 günde sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak belirlendi (Tablo 4.15).

Tablo 4.13: Mortaliteyi 30 gün için etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi.

	Toplam Sayı n=522 (%)	Sağ Kalan n=497 (%)	Ölen n=25 (%)	OR	%95 CI	p
Yaş> 60	197 (38)	186 (37)	11 (44)	1.3	0.584-2.954	5.508
Erkek Cinsiyet	284 (55)	265 (53)	19 (76)	2.7	1.088-7.058	0.026
Primer Hastalık						
Non-Hodgkin Lenfoma	186 (36)	176 (35)	10 (40)	1.2	0.534-2.763	0.641
Multipl Miyelom	170 (33)	168 (34)	2 (8)	0.1	0.039-0.730	0.017
Hodgkin Lenfoma	58 (11)	57 (11)	1 (4)	0.3	0.426-2.422	0.271
Akut Miyeloid Lösemi	50 (9.5)	48 (9)	2 (8)	0.8	0.180-3.556	0.784
Akut Lenfoblastik Lösemi	28 (5)	24 (5)	4 (16)	3.7	1.194-11.798	0.024
Miyelodisplastik Sendrom	21 (4)	16 (3)	5 (20)	7.5	2.503-22.562	<0.001
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (0.5)	2 (0.4)	0	-	-	-
Kronik Miyeloid Lösemi	3 (0.5)	3 (0.6)	0	-	-	-
Aplastik Anemi	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (4)	10.3	0.903-117.744	0.060
Relaps/Refrakter Hastalık	184 (35)	169 (34)	15 (60)	2.9	1.280-6.619	0.008
Nakil Sayısı				3.9	1.548-9.853	0.008
1	470 (90)	452 (91)	18 (72)			
2	52 (10)	45 (9)	7 (28)			
Nakil Tipi				6.5	2.750-15.509	<0.001
Otolog	383 (73)	375 (75)	8 (32)			
Allojeneik	139 (27)	122 (24)	17 (68)			
Nötrofil Engrafman> 15 gün	71 (14)	50 (10)	21 (84)	46.9	15.491-142.200	<0.001
Trombosit Engrafman >15 gün	134 (26)	111 (22)	23 (92)	39.9	9.285-172-241	<0.001
C-Reaktif Protein >200 mg/dL	132 (25)	109 (22)	23 (92)	40.9	9.502-176.344	<0.001
Prokalsitonin >5 ng/dL	50 (9)	30 (6)	20 (80)	62.2	21.850-177.439	<0.001
Gram Negatif Bakteriyemi						
<i>E. coli</i>	41 (8)	35 (7)	6 (24)	4.1	1.564-11.107	0.004
<i>K. pneumoniae</i>	36 (7)	25 (5)	9 (36)	9.7	3.964-24.182	<0.001
<i>P. aeruginosa</i>	20 (2)	8 (2)	2 (8)	7.1	1.361-37.202	0.020
Gram Pozitif Bakteriyemi	35 (7)	33 (7)	2 (8)	1.22	0.276-5.411	0.791
İnvaziv Aspergilloz	62	52 (10)	10 (40)	4.9	2.068-11.700	<0.001
CMV Reaktivasyonu	31	29 (6)	2 (8)	1.4	0.315-6.243	0.656
GVHH	46 (9)	45 (9)	1 (4)	0.4	0.055-3.166	0.715
Steroid Tedavisi	114 (22)	98 (20)	16 (64)	7.2	3.106-16.867	<0.001
Yoğun Bakım Ünitesi	96 (18)	71 (14)	25 (100)	-	-	<0.001

(Kısaltmalar: *E.coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, CMV: Sitomegalovirus, GVHH: Graft-versus-Host Hastalığı)

Tablo 4.14: Mortaliteyi 100 gün için etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi.

	Toplam Sayı n=522 (%)	Sağ Kalan n=470(%)	Ölen n=52 (%)	OR	%95 CI	p
Yaş> 60	197 (38)	176 (37)	21(40)	1.1	0.630-2.030	0.678
Erkek Cinsiyet	284 (55)	253 (54)	31 (60)	1.2	0.706-2.267	0.427
Primer Hastalık						
Non-Hodgkin Lenfoma	186 (36)	166 (35)	20 (38)	1.1	0.634-2.064	0.654
Multipl Miyelom	170 (33)	167 (35)	3 (6)	0.1	0.341-0.361	<0.001
Hodgkin Lenfoma	58 (11)	55 (12)	3 (6)	0.4	0.139-1.532	0.207
Akut Miyeloid Lösemi	50 (9.5)	39 (8)	11 (21)	2.9	1.412-6.225	0.004
Akut Lenfoblastik Lösemi	28 (5)	20 (4)	8 (15)	4.09	1.702-9.827	0.002
Miyelodisplastik Sendrom	21 (4)	16 (3)	5 (1)	3.01	1.058-8.160	0.039
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (2)	4.5	0.408-51.484	0.217
Kronik Miyeloid Lösemi	3 (0.5)	3 (0.6)	0	-	-	-
Aplastik Anemi	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (2)	4.5	0.408-51.484	0.217
Relaps/Refrakter Hastalık	184 (35)	156 (33)	28 (54)	2.3	1.317-4.185	0.004
Nakil Sayısı				2.4	1.135-5.182	0.022
1	470 (90)	428 (91)	42 (81)			
2	52 (10)	42(9)	10 (19)			
Nakil Tipi				9.9	5.171-19.016	<0.001
Otolog	383 (73)	369 (78)	14 (27)			
Allojeneik	139 (27)	101 (24)	38 (73)			
Nötrofil Engrafmanı> 15 gün	71 (14)	40 (8)	31 (60)	15.8	8.353-30.147	<0.001
Trombosit Engrafmanı>15gün	134 (26)	94 (20)	40 (80)	13.3	6.730-26.411	<0.001
C-Reaktif Protein >200 mg/dL	132 (25)	92 (20)	40(77)	13.6	6.909-27.146	<0.001
Prokalsitonin >5 ng/dL	50 (10)	20 (4)	30 (58)	30	15.093-62.370	<0.001
Gram Negatif Bakteriyemi						
<i>E. coli</i>	45 (9)	35 (7)	10 (19)	2.9	1.368-6.396	0.006
<i>K. pneumoniae</i>	43 (8)	28 (6)	15 (29)	6.3	3.142-13.032	<0.001
<i>P. aeruginosa</i>	12 (2)	7 (1.5)	5 (10)	7.03	2.148-23.042	0.001
Gram Pozitif Bakteriyemi	35 (7)	31 (7)	4 (8)	1.1	0.399-3.485	0.764
İnvaziv Aspergilloz	66 (13)	49 (10)	17 (33)	4.1	2.177-7.998	<0.001
CMV Reaktivasyonu	99 (19)	81 (17)	18 (35)	2.5	1.368-4.723	0.003
GVHH	46 (9)	39 (8)	7 (13)	1.7	0.726-4.067	0.218
Steroid Tedavisi	114 (22)	80 (17)	34 (65)	9.2	4.954-17.115	<0.001
Yoğun Bakım Ünitesi	96 (18)	47 (10)	49 (94)	196.5	46.280-834.486	<0.001

(Kısaltmalar: *E.coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, CMV: Sitomegalovirus, GVHH: Graft-versus-Host Hastalığı)

Tablo 4.15: Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi.

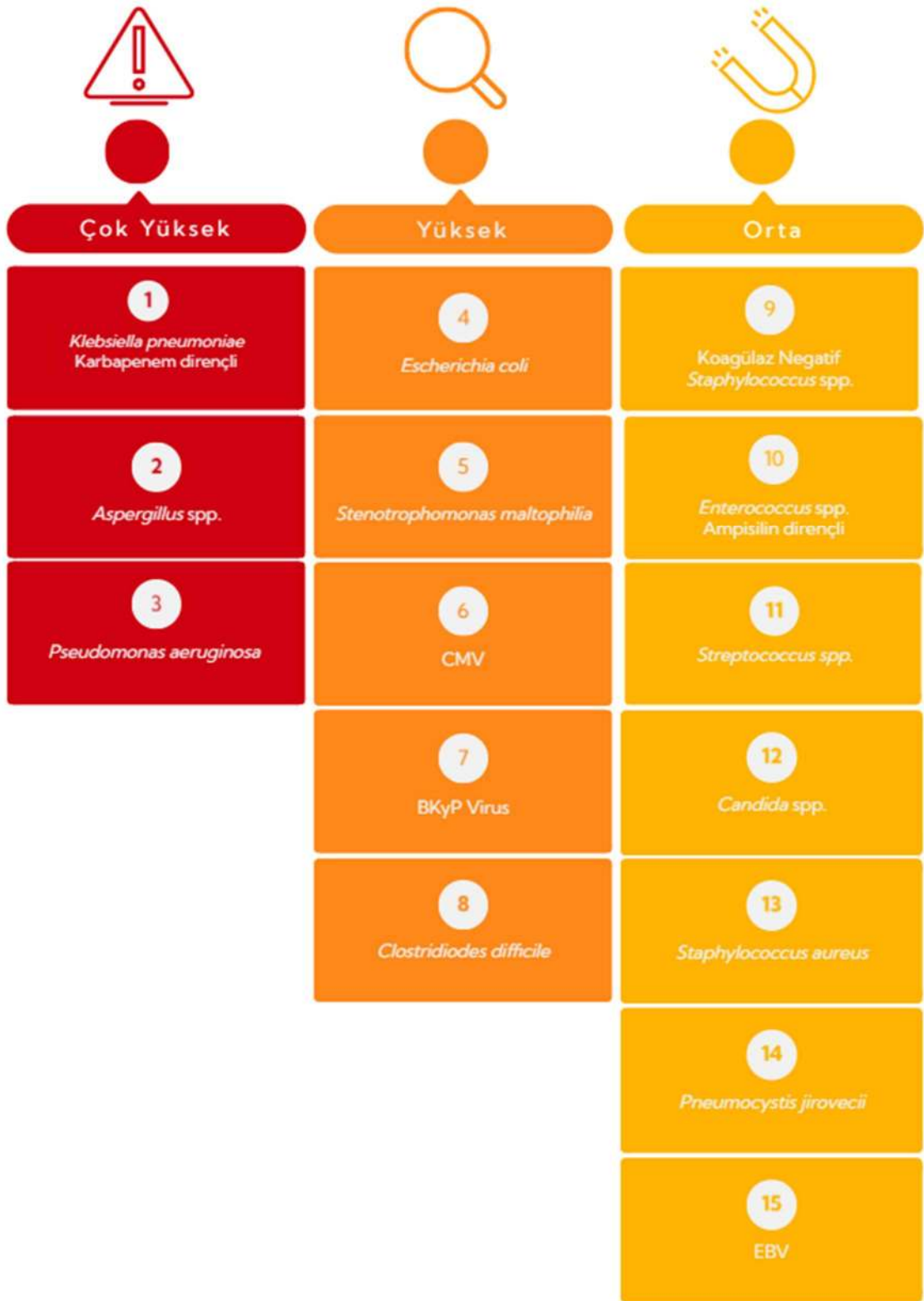
	30 gün			100 gün		
	OR	%95 CI	<i>p</i>	OR	%95 CI	<i>p</i>
Yaş> 60	2.6	0.939-7.324	0.066	1.8	0.895-3.654	0.098
Erkek Cinsiyet	2.9	1.038-8.534	0.042	1.08	0.548-2.154	0.811
R/R Hastalık	3.4	1.332-9.0451	0.011	2.2	1.167-4.505	0.016
Allojeneik Nakil	5.7	2.050-16.104	0.001	10.4	4.673-23.164	<0.001
<i>E. coli</i> Bakteriyemisi	3.6	1.045-12.933	0.042	2.5	0.987-6.519	0.053
<i>K. pneumoniae</i> Bakteriyemisi	7.07	2.330-21.486	0.001	3.8	1.617-8.966	0.002
<i>P. aeruginosa</i> Bakteriyemisi	7.6	1.229-47.524	0.029	3.8	0.957-15.399	0.058
İnvaziv Aspergilloz	4.8	1.743-13.443	0.002	3.4	1.576-7.485	0.002
CMV Reaktivasyonu	0.5	0.103-3.385	0.556	0.5	0.239-1.211	0.135

(Kısaltmalar: R/R: Relaps/Refrakter, *E.coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, CMV: Sitomegalovirus,)

5.TARTIŞMA

Hematopoietik kök hücre nakli, hematolojik malignitelerin tedavisinde etkili bir yöntemdir. Ancak immünsupresyon nedeniyle gelişen komplikasyonlar sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda genel mortalite oranları 30 günde %5 ve 100 günde %10 olarak saptanmıştır. Transplant türüne göre değerlendirildiğinde, 100 günde mortalite oranı otolog nakil grubunda %3.6, allojeneik nakil grubunda %27 saptanmıştır. Literatürde bu oranlar otolog nakil yapılanlarda %3.4, allojeneik yapılanlarda ise %8.3 olarak bildirilmektedir (101, 106). ALL ve AML tanıları almış olmak, hastalığın geç evre olması, iki veya daha fazla sayıda nakil ve allojeneik nakil olmak 30 günlük sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak belirtilmiştir (104). Çalışmamızda nakil öncesinde relaps veya refrakter hastalık olması ve allojeneik nakil yapılması mortalite için anlamlı saptanmıştır.

Pre-engrafman ve erken post-engrafman dönemde bakteriyel ve fungal infeksiyonlar da sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda infeksiyon nedenli mortalite 30 günde %96, 100 günde %80 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. Her iki dönemde de infeksiyon nedenli mortalitenin başlıca iki nedeni karbapenem direncinin yüksek saptandığı *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri ve invaziv aspergillozdur. Nakil sonrası ilk 30 günde *Escherichia coli* bakteriyemisi 3.6 kat, *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi 7 kat ve *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisi 7.6 kat daha fazla mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde ise GNB infeksiyonlarının mortaliteyi 16 kata kadar artırdığı bildirilmiştir (106). Merkezimizin sekiz yıllık sürveyans verileri ve analiz sonuçları değerlendirilmiş, HKHN sonrası saptanan infeksiyonların mortaliteye etkileri risk gruplarına ayrılarak Şekil 5.1’de gösterilmiştir. Buna göre sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonları, invaziv aspergilloz ve *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları mortalite için çok yüksek riskli patojenler olarak belirlenmiştir. *Escherichia coli* infeksiyonları istatistiksel olarak daha sık izole edilmesine rağmen, düşük karbapenem direnci ve etkin tedavi seçenekleri nedeniyle yüksek riskli patojen olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda Gram pozitif bakteriyemiler ve diğer fırsatçı infeksiyonlar da, mortalite için orta-yüksek riskli patojenler olarak tanımlanmıştır. Allojeneik nakil yapılan grupta mortalite oranlarının literatüre göre daha yüksek saptanmasında, yüksek antimikrobiyal direncin ve infeksiyöz komplikasyonların önemli rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil 5.1: Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda saptanan infeksiyonların mortaliteye etkileri.

Epidemiyolojik verilerin değişmesi, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacterales* grubundaki bakterilerin yayılması, geçtiğimiz yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir alarm olarak nitelendirilmiştir (112). Kritik öncelikli bakteriyel patojenler listesinde karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* 2017 yılında ilk sıralarda iken, 2024 yılında güncellenen raporda KD- *Klebsiella pneumoniae* birinci, GSBL üreten *Escherichia coli* ikinci sıraya yükselmiştir (113). Tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle, KD- *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonları ciddi bir halk sağlığı tehdidi olarak raporlanmıştır (112, 113). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HKHN sonrası gelişen KDI'lerde 2009-2011 yılları arasında da Gram pozitiflerde göreceli bir artış görülmüş, bu dönemde *Enterobacterales* grubunda karbapenemlere direnç saptanmamıştır (114). Ancak yeni bir çalışmada 2019-2021 yılları arasında hematolojik maligniteli hastaların febril nötropeni ataklarında elde edilen 388 GNB içinde sırasıyla en sık *Klebsiella* spp. (%41.7), *Escherichia coli* (%25.2), *Acinetobacter* spp. (%17.2), *Pseudomonas* spp. (%9.5) izole edilmiştir. *Klebsiella* spp. izolatlarının %72.8'inin GSBL ürettiği ve %48.1'inin karbapeneme dirençli olduğu gösterilmiştir (115). Çalışmamızda bakteriyemi etkenlerinin %73'ü Gram negatif ve %24'ü Gram pozitif saptanmıştır. Bakteriyemi etkeni olarak en sık *Escherichia coli* (%32) ve *Klebsiella pneumoniae* (%30) izole edilmiştir. Karbapenem direnci *Escherichia coli*'de %2, *Klebsiella pneumoniae* 'da %71, *Pseudomonas aeruginosa*'da %33 saptanmıştır. Karbapenem direncinin yüksek olması ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle, *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri mortaliteyi hem 30 hem 100 günde artırmaktadır. DSÖ tarafından yüksek öncelikli patojen olarak belirtilen *Pseudomonas aeruginosa*, daha düşük oranda bakteriyemi etkeni olarak izole edilmesine rağmen sadece ilk 30 günde mortaliteyi artırdığı görülmüştür. *Acinetobacter baumannii* ise 100 günlük takipte hiçbir hastada bakteriyemi etkeni olarak izole edilmemiştir.

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* bakterilerinin sık görüldüğü Türkiye, OXA-48 karbapenemazın endemik olduğu bölgelerden biridir. Çalışmamızda yapılan moleküler incelemelerde de karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında en sık OXA-48 karbapenemaz geni saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, OXA-48 pozitifliği bulunan KD- *Klebsiella pneumoniae* kan dolaşımı infeksiyonlarının yönetiminde seftazidim-avibaktam etkinliği incelenmiş ve seftazidim-avibaktam tedavisi alan hastalarda mortalitenin, klasik karbapenem bazlı tedavilerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir (116). Başka bir

çalışmada ise pre-engrafman dönemde gelişen bakteriyemilerde etkin olmayan ampirik tedavi başlamanın 30 günlük mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (105). Bu anlamda IDSA'nın da önerdiği üzere kuruma özgü direnç profillerine göre uyarlanmış ampirik tedavilerin düzenlenmesi ve akılcı antimikrobiyal yönetimin yaygınlaştırılması önem arz etmektedir (117). Türkiye'de seftazidim-avibaktam tedavisinin ampirik başlanamıyor olması ve yüksek karbapenem direnci nedeniyle, *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemilerinin çoğu erken dönemde etkili tedavi edilememektedir. Bu nedenle *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri 30 ve 100 günlük sağ kalımı olumsuz etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Seftazidim-avibaktam gibi ulaşılabilir etkin tedavilerin erken başlanabilmesi, GNB sepsisi gelişen hastalar için hayati önem taşımaktadır.

İnvaziv fungal infeksiyonlar, başta *Aspergillus* spp. olmak üzere, HKHN yapılan hastalarda mortaliteyi artıran faktörlerdendir (106). Allojeneik nakil, aktif lösemi, geçirilmiş İFİ ve şiddetli GVHH tanımlanmış risk faktörleridir (79). Kronik GVHH nedeniyle yüksek doz steroid alan ve greft fonksiyonu zayıf olan hastaların %10'unda gelişebilmektedir (97, 98). Çalışmamızda allojeneik nakil yapıların %19.5'inde, otolog nakil yapılanların %10.2'sinde İA saptanmıştır. Allojeneik nakil olmak İA gelişimi için tek başına anlamlı olmasına rağmen, sistemik steroid tedavisi almak ve uzamış nötropeni invaziv aspergilloz riskini artıran temel faktörler olarak belirlenmiştir. Maziarz ve arkadaşları, daha önce geçirilmiş İFİ olmasının allojeneik nakil için mutlak bir kontrendikasyon olmadığını ve uygun sekonder profilaksi ile sürecin yönetilebileceğini vurgulamıştır (118). Çalışmamızda bu bulgulara paralel olarak, geçirilmiş İFİ ve sekonder antifungal profilaksi almak İA gelişimi ve mortalite için risk oluşturmamıştır. Bu sonuçlar, antifungal tedavi stratejilerinin etkisini göstermektedir.

CMV hastalığı, allojeneik nakil yapılan hasta grubunda %10-40 oranında gelişmekte ve özellikle pömoni ile seyreden hastalarda %70 oranında mortalite görülmektedir. Yeni nakil yöntemleri ve immunsupresif tedaviler ile CMV reaktivasyonu ve hastalığı sıklığı giderek artmaktadır (67). Örneğin PCy uygulanmasının kronik GVHH'yi azalttığı, ancak engrafman sonrası CMV riskini artırdığı gösterilmiştir (119). Çalışmamızda PCy tek başına CMV reaktivasyon riskini artıran bir faktör olarak tespit edilmiştir (OR:2.5 %95 CI: 1.255-5.029, p :0.009). Tek başına CMV reaktivasyonu, 100 günde mortaliteyi günde 2.5 kat kadar artırabilmektedir. Nakil sonrası ilk 100 günde

düzenli CMV takibi ve pre-emptif antiviral tedavi uygulamaları, hasta sağkalımında önemli bir role sahiptir.

Nakil sürecinde profilaktik ve ampirik tedavilerin etkinliği, sağkalımda önemli bir role sahiptir. Nötropenik dönemde mukozit ilişkili bakteriyemileri azaltmak için verilen profilaksilerin ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (120). HKHN yapılan hastalarda kemik iliği rejenerasyonu ve engrafman tamamlanıncaya kadar kinolon profilaksisine devam edilmesi önerilmiştir (117). Kinolon profilaksisinin antibiyotiksiz izlem ile kıyaslandığı bir çalışmada, antibakteriyel profilaksinin GNB sepsisi ve GNB sepsisine kadar geçen süreyi önemli ölçüde azalttığı, ancak kinolon direncini artırdığı saptanmıştır (121). Çalışmamızda antibakteriyel profilakside en fazla kinolon (%82) tercih edilmekle birlikte izole edilen Gram negatif bakterilerde kinolon direnç oranı %73 (81/110) saptanmıştır. Çalışmamızda tek başına kinolon profilaksisi kullanımıyla GNB kinolon direnç gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (OR:0.7 %95 CI:0.384-1.338, p : 0.297). Buna karşılık artan kinolon direnci nedeniyle florokinolon profilaksisinin durdurulduğu bazı hematoloji merkezlerinde, GNB sepsisi nedeniyle ölüm oranında artış olduğu belirtilmiştir (122). Bu nedenlerden dolayı her ne kadar kinolon direnci çok yüksek oranda görülse de profilakside kullanımı halen tartışmalıdır.

İnfeksiyon kontrol uygulamaları da ÇİD-GNB patojenlerin yayılmasını azaltmak ve sağkalımı artırmak için çok önemli bir role sahiptir. El hijyeni ve temas önlemlerine uyulması, aktif sürveyans kültürlerinin alınması, sterilizasyon ile dezenfeksiyon uygulamaları ve akılcı antimikrobiyal yönetim programları uygulanmaktadır (123, 124). Prospektif müdahaleli bir çalışmada, antimikrobiyal akılcı yönetim programlarının uygulanmaya başlaması ile, hematolojik malignitesi olan hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarında ölüm oranının ve genel antimikrobiyal ilaç kullanımının belirgin azaldığı gösterilmiştir (125). Başka bir sistematik derlemede havalandırma kontrolünün sağlanması, profilaktik antibiyotik tedavilerin etkinliği ve temas önlemlerine uyulması dahil olmak üzere koruyucu izolasyon önlemlerinin, 30 günde tüm nedenlere bağlı ölüm oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (122). Sıkı infeksiyon kontrol önlemlerinin sistematik bir şekilde uygulandığı bir çalışmada Türkiye’de sık görülen ve sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyonlarda ciddi tehdit oluşturan *Acinetobacter baumannii* eliminasyonunun başarıldığı bildirilmiştir (126). Çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* ve MRSA gibi yaygın ve dirençli patojenlerin izole edilmemiş olması, hastanemizin infeksiyon kontrolündeki güçlü ve ayırdedici yönü olarak öne çıkmaktadır. Diğer yandan, bakteriyemilerin %73’ünün santral venöz kateter ilişkili olması, takip edilen hastaların

sağ kalımını olumsuz etkilemektedir. Bu açıdan kateter bakım protokollerinin sıkı bir şekilde uygulanması ve enfeksiyon kontrolünün bu konuda iyileştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmayı kısıtlayan faktörler

1. Çalışmanın retrospektif olması ve verilerin elektronik veri tabanından elde edilmesine bağlı eksiklikler olması
2. Klinik tanımların o dönem takip eden kişilerin deneyimlerinden etkilenmesi
3. Radyolojik görüntülerin yorumlanmasında zaman içinde farklılıklar olması
4. Bakteriyel patojenlerin geriye dönük canlandırılarak moleküler inceleme yapılması, bakterilerin kontaminasyon riski ve bütün organizmaların izole edilememiş olması
5. Tek merkezli çalışma olması

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hematolojik maligniteli hastalarda HKHN sonrası enfeksiyonlar sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Pre-engrafman ve erken post-engrafman dönemde ölümlerin %80-96'sı enfeksiyon nedeni olmaktadır. İnfeksiyöz komplikasyonların azaltılması ve etkin tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği ile bu hasta grubunda başarı sağlamak mümkündür.

Nakil sonrasında saptanan enfeksiyonlardan karbapenem direnç oranının yüksek saptandığı *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri ve invaziv aspergilloz, mortalitenin başlıca nedenleri olarak saptanmıştır. Karbapenem direncinin düşük olduğu *Escherichia coli* bakteriyemileri istatistiksel olarak daha sık izole edilmesine rağmen, engrafman sonrası dönemde mortaliteyi etkilememiştir. Diğer bakteriyel, fungal ve viral etkenlerin mortaliteye doğrudan bir etkisi saptanmamıştır. Sekiz yıllık sürede *Acinetobacter baumannii* ve MRSA izole edilmemiştir.

Bu sonuçlarla HKHN sonrası sağkalımı artırmak için öneriler:

1. Antimikrobiyal direnç izlemi: Antimikrobiyal direnç paternlerinin düzenli olarak izlenmesi, güncel epidemiyolojik verilerin toplanması için önemlidir. Böylece hastanede genel antimikrobiyal kullanım oranlarını azaltmaya yönelik stratejiler geliştirilebilir.
2. Akılcı antimikrobiyal yönetim: Profilakside ve tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler ve antifungal ajanlar, bölgesel direnç oranları göz önüne alınarak uygun protokoller dahilinde uygulanmalıdır. Bu konuda hekimlerin ve sağlık çalışanlarının eğitimi özel önem taşımaktadır.
3. Enfeksiyon kontrol önlemleri: Hastanelerde enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanması gereklidir. Bu sayede dirençli bakterilerin yayılması engellenebilir ve ölüm oranı azaltılabilir. İzolasyon protokollerinin sıkı uygulanması, el hijyenine dikkat edilmesi ve sağlık çalışanlarının düzenli eğitimi önem taşımaktadır.
4. Erken tanı ve tedavi: Engrafman öncesi ve sonrası dönemde, bakteriyemi ve fungal enfeksiyonların erken tanısı için gelişmiş mikrobiyolojik ve moleküler testler ile etkin tedavinin hızlıca başlanması önemlidir. Bu hastalarda dirençli patojenlerin taranması, yüksek riskli hastaların tanımlamada yardımcı olacaktır.

5. Hasta izlemi ve risk değerlendirmesi: Yüksek riskli, özellikle allojeneik nakil yapılan hastalarda immünsupresyon devamı ve GVHH gelişmesi durumunda hastaların yakından yakından izlenmesi gerekmektedir.
6. Multidisipliner yaklaşım: Bölümler arası işbirliği ile infeksiyonların yönetimi ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi sağlanmalıdır.
7. Yeni tedavi seçenekleri ve araştırmalar: Çoklu ilaca dirençli patojenlere karşı yeni antibiyotiklerin ve immünoterapötik yaklaşımların erişilebilir olması, yeni araştırmaların devamı önem arz etmektedir.

Bireyselleřtirilmiř tedavi yaklaşımlarına ve yerel rehberlere ihtiyaç duyulmaktadır. Aktif sürveyans programlarının genişletilmesi, bölgesel epidemiyolojik verilerin toplanması, uygun akılcı antimikrobiyal yönetim ve infeksiyon kontrol uygulamalarına uyumun artırılması, bu hasta grubunda sağkalımı artırmak için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. John E. Bennett RDaMJB. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2020.
2. Jo-Anne H. Young BRL, Juan Wu, John R. Wingard, Daniel J. Weisdorf, Cathryn Mudrick, Kristin Knust, Mary M. Horowitz, Dennis L. Confer, Erik R. Dubberke, Steven A. Pergam, Francisco M. Marty, Lynne M. Strasfeld, Janice (Wes) M. Brown, Amelia A. Langston, Mindy G. Schuster, Daniel R. Kaul, Stanley I. Martin, Claudio Anasetti. Infections following Transplantation of Bone Marrow or Peripheral-Blood Stem Cells from Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016.
3. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2024.
4. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-6.
5. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366-9.
6. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):e177-e82.
7. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, Corbacioglu S, de la Camara R, Dolstra H, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(6):647-58.
8. Ballen KK, Koreth J, Chen YB, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood*. 2012;119(9):1972-80.
9. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1487-96.
10. Leger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ*. 2004;170(10):1569-77.
11. Mohty M. CSF1R Blockade for Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2024;391(11):1055-9.
12. Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):457-62.
13. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(5):583-97.
14. Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, Boogaerts M, Verfaillie C, Wagner J. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(2):83-93.
15. Cornell RF, Hari P, Zhang MJ, Zhong X, Thompson J, Fenske TS, et al. Divergent effects of novel immunomodulatory agents and cyclophosphamide on the risk of engraftment syndrome after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(9):1368-73.
16. van Rhee F, Giralt S, Barlogie B. The future of autologous stem cell transplantation in myeloma. *Blood*. 2014;124(3):328-33.
17. Shimoni ARV NA. Conditioning. *The EBMT Handbook* 2024. p. 125-34.
18. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(2):132.
19. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017;102(11):1810-22.
20. Rubinstein P. HLA matching for bone marrow transplantation--how much is enough? *N Engl J Med*. 2001;345(25):1842-4.
21. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfrey A, Malkki M, Gooley T, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1794-800.
22. Tomblyn M, Young JA, Haagensohn MD, Klein JP, Trachtenberg EA, Storek J, et al. Decreased infections in recipients of unrelated donor hematopoietic cell transplantation from donors with an activating KIR genotype. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(8):1155-61.

23. Weisdorf D, Cooley S, Devine S, Fehniger TA, DiPersio J, Anasetti C, et al. T cell-depleted partial matched unrelated donor transplant for advanced myeloid malignancy: KIR ligand mismatch and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(6):937-43.
24. Zahid MF, Rizzieri DA. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Expanding the Horizon for Hematologic Disorders. *Adv Hematol.* 2016;2016:1423493.
25. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5695-702.
26. Schetelig J, Bornhauser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5183-91.
27. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):101-16.
28. Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(1):1-10.
29. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, Small TN, Prockop SE, Scaradavou A, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 2008;140(6):644-55.
30. Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, Schwab G, Havrilla N, Fleming TR, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2007;109(6):2657-62.
31. McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation: early promise and limitations. *Oncologist.* 2000;5(6):487-96.
32. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2590-8.
33. Gruen A, Exner S, Kuhl JS, von Stackelberg A, Budach V, Stromberger C, et al. Total body irradiation as part of conditioning regimens in childhood leukemia-long-term outcome, toxicity, and secondary malignancies. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(1):33-8.
34. Naik S, Wong R, Arai S, Brown J, Laport G, Lowsky R, et al. Long-term outcomes in patients with high-risk myeloid malignancies following matched related donor hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning of BU, etoposide and CY. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(2):192-9.
35. Kim JE, Lee DH, Yoo C, Kim S, Kim SW, Lee JS, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leuk Res.* 2011;35(2):183-7.
36. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(12):1628-33.
37. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(3):367-9.
38. Champlin R, Khouri I, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol.* 2000;111(1):18-29.
39. Khouri IF, Keating M, Korbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2817-24.
40. Marcie Tomblyn TC, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard J-AHY, Michael A. Boeckh. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009.
41. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, Fraser R, Wu J, Devine SM, et al. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes-Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):483 e1- e6.
42. Malard F, Mohty M. Updates in chronic graft-versus-host disease management. *Am J Hematol.* 2023;98(10):1637-44.

43. Martinez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev.* 2021;48:100792.
44. al. JBe. GVHD Prophylaxis. *The EBMT Handbook*2024. p. 219-27.
45. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):4-10.
46. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-56.
47. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2167-79.
48. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood.* 2000;96(6):2062-8.
49. Ruggeri A, Labopin M, Battipaglia G, Chiusolo P, Tischer J, Diez-Martin JL, et al. Timing of Post-Transplantation Cyclophosphamide Administration in Haploidentical Transplantation: A Comparative Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(10):1915-22.
50. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e157-e67.
51. Hsu TF, Huang HH, Yen DH, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med.* 2004;22(4):276-9.
52. Anna Sureda SC, Rafaella Greco, Nicolaus Kröger, Enric Carreras. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation*2024.
53. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, Freifeld A, Sepkowitz K, Viscoli C, et al. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):467-70.
54. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435-55.
55. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3043-54.
56. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, Alexander S, Ammann RA, Dupuis LL, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med.* 2019;8(10):4536-46.
57. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist.* 2005;10(6):427-37.
58. Mohammed Alsaeed SH. Antibacterial and Antiparasitic Prophylaxis. In: Oliver A, Cornely MH, editor. *Infection Management in Hematology.* 13-222021.
59. Doan VP, Yeh JC, Gulbis AM, Aitken SL, Ariza-Heredia E, Ahmed S. Levofloxacin versus Cefpodoxime for Antibacterial Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):1637-41.
60. Johan A. Maertens ZR. Antiviral Prophylaxis. In: M. H. Oliver AC, editor. *Infection Management in Hematology*2021. p. 37-47.
61. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(10):757-70.
62. Per Ljungman JLP, Simone Cesaro, Rafael de la Cámara. *Viral Infections.* In: al. ASe, editor. *The EBMT Handbook*2024. p. 331-44.
63. Sallee L, Boutolleau D. Management of Refractory/Resistant Herpes Simplex Virus Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Literature Review. *Rev Med Virol.* 2024;34(5):e2574.
64. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(7):882-913.
65. Michael Boeckh PL. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009.

66. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-101.
67. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260-e72.
68. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44.
69. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):1-10.
70. Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res*. 2013;43(2):97-105.
71. Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, Howe CL, Majeed A, Zangeneh T, et al. Prophylaxis for Hepatitis B Virus Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Era of Drug Resistance and Newer Antivirals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(7):1483-9.
72. Mallet V, van Bommel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):606-17.
73. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
74. Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(11):946 e1- e8.
75. Health C-TGPNIo. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines 2024 [
76. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia*. 2022;36(6):1467-80.
77. Johan A. Maertens ZR. Invasive Fungal Diseases. *The EBMT Handbook* 2024. p. 320-9.
78. Boutin CA, Durocher F, Beauchemin S, Ziegler D, Abou Chakra CN, Dufresne SF. Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients With High-Risk Hematological Disorders Receiving Voriconazole and Posaconazole Prophylaxis: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2024;79(1):151-60.
79. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):872-80.
80. Livio Pagano GM, Frederic Lamoth, Alienor Xhaard, Ola Blennow, Manuela Spadea, Johan Maertens. An update on primary antifungal prophylaxis. 2024.
81. Pedro Puerta-Alcalde REC, Dimitrios P Kontoyiannis. How I perform hematopoietic stem cell transplantation on patients with a history of invasive fungal disease. *Blood*. 2020.
82. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(8):1397-405.
83. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2397-404.
84. Bergeron A, Mikulska M, De Greef J, Bondeelle L, Franquet T, Herrmann JL, et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(12):e359-e69.
85. Bakanlığı TS. TÜBERKÜLOZ TANI VE TEDAVİ REHBERİ. 2019.
86. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440-53.
87. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018;379(5):454-63.

88. Scott BL, Park JY, Deeg HJ, Marr KA, Boeckh M, Chauncey TR, et al. Pretransplant neutropenia is associated with poor-risk cytogenetic features and increased infection-related mortality in patients with myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(7):799-806.
89. Young JH, Logan BR, Wu J, Wingard JR, Weisdorf DJ, Mudrick C, et al. Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(2):359-70.
90. Misch EA, Andes DR. Bacterial Infections in the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):399-445.
91. Dandoy CE, Kim S, Chen M, Ahn KW, Ardura MI, Brown V, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Patients Who Develop Mucosal Barrier Injury-Laboratory Confirmed Bloodstream Infections in the First 100 Days After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1918668.
92. Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis.* 2020;70(6):1068-74.
93. Vu DL, Dayer JA, Masouridi-Levrat S, Combescure C, Boely E, Khanna N, et al. Microbiologically documented infections after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: A 5-year analysis within the Swiss Transplant Cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(4):e13289.
94. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Marco F, Suarez-Lledo M, Moreno E, Morata L, et al. Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):603-12.
95. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, et al. Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1961-7.
96. van Burik JA, Carter SL, Freifeld AG, High KP, Godder KT, Papanicolaou GA, et al. Higher risk of cytomegalovirus and aspergillus infections in recipients of T cell-depleted unrelated bone marrow: analysis of infectious complications in patients treated with T cell depletion versus immunosuppressive therapy to prevent graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(12):1487-98.
97. Aguilar-Guisado M, Jimenez-Jambrina M, Espigado I, Rovira M, Martino R, Oriol A, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. *Clin Transplant.* 2011;25(6):E629-38.
98. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-47.
99. Robin M, Porcher R, De Castro Araujo R, de Latour RP, Devergie A, Rocha V, et al. Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(11):1304-12.
100. Averbuch D. Bacterial Infections. *The EBMT Handbook* 2024.
101. Kong SG, Jeong S, Lee S, Jeong JY, Kim DJ, Lee HS. Early transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia. *BMC Cancer.* 2021;21(1):177.
102. Wisconsin NMDPaTMC. The Hematopoietic Cell Transplant-Co-morbidity Index (HCT-CI) 2012 [Appendix M: [Available from: <https://www.cibmtr.org/DataManagement/TrainingReference/Manuals/>.
103. Backhaus D, Brauer D, Pointner R, Bischof L, Vucinic V, Franke GN, et al. A high hematopoietic cell transplantation comorbidity Index (HCT-CI) does not impair outcomes after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients 60 years or older. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(1):30-8.
104. Styczynski J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(1):126-36.
105. Stoma I, Karpov I, Milanovich N, Uss A, Iskrov I. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res.* 2016;51(2):102-6.
106. Amer R, Salameh H, Mosleh S, Abu-Taha A, Hamayel H, Enaya A, et al. Epidemiology of early infections and predictors of mortality after autologous hematopoietic stem-cell transplantation among multiple myeloma, Hodgkin, and non-Hodgkin lymphoma: the first experience from Palestine. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):725.

107. Huo YY, Pang AM, Cheng T. Advance in hematopoietic and immune reconstitution of allogeneic stem cell transplantation. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(11):958-63.
108. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21.
109. Gilioli A, Messerotti A, Bresciani P, Cuoghi A, Pioli V, Colasante C, et al. Cytomegalovirus reactivation after hematopoietic stem cell transplant with CMV-IG prophylaxis: A monocentric retrospective analysis. *J Med Virol*. 2021;93(11):6292-300.
110. Peric Z, Cahu X, Chevallier P, Brissot E, Malard F, Guillaume T, et al. Features of EBV reactivation after reduced intensity conditioning unrelated umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):251-7.
111. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):12-21.
112. (WHO) WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed 2017 [Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>].
113. Antimicrobial Resistance Division (AMR) IlaRCI. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. 2024.
114. Yemisen M, Balkan, II, Salihoglu A, Eskazan AE, Mete B, Ar MC, et al. The Changing Epidemiology of Bloodstream Infections and Resistance in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Turk J Haematol*. 2016;33(3):216-22.
115. Çınar G ÖD, Seval GC, Kalkan İA, Gülten E, Sarıcaoğlu EM, Güriz H, Bozdağ SC, Toprak SK, Yüksel MK, Azap A. Hematolojik Febril Nötropeni Ataklarında Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *J Ankara Univ Fac Med*. 2022;Sep;75(3):373-378.
116. Mert A, Derin O, Akalin H, Dumlu R, Gundes S, Zengin R, et al. Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam use in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in OXA-48 endemic regions. *Sci Rep*. 2024;14(1):26337.
117. 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):e56-93.
118. Maziarz RT, Brazauskas R, Chen M, McLeod AA, Martino R, Wingard JR, et al. Pre-existing invasive fungal infection is not a contraindication for allogeneic HSCT for patients with hematologic malignancies: a CIBMTR study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):270-8.
119. Goldsmith SR AM, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, et al. . Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2021.
120. Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(2):97-107.
121. Stern A, Henig I, Cohen M, Gur I, Henig O, Zuckerman T, et al. Impact of discontinuing routine fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: an observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2024.
122. Arnold HM, Micek ST, Skrupky LP, Kollef MH. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(2):215-27.
123. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):e606-e19.
124. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 1:1-55.
125. Madran B, Keske S, Tokca G, Donmez E, Ferhanoglu B, Cetiner M, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *Am J Infect Control*. 2018;46(4):420-4.
126. Ergonul O, Tokca G, Keske S, Donmez E, Madran B, Komur A, et al. Elimination of healthcare-associated *Acinetobacter baumannii* infection in a highly endemic region. *Int J Infect Dis*. 2022;114:11-4.