



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİNİN ÖNEMİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. HAKAN İSMAİL SARI

DR.KAMİL İŞLER

DENİZLİ-2014

Doç. Dr. HAKAN İSMAİL SARI danışmanlığında Dr. KAMİL İŞLER tarafından yapılan "OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİNİN ÖNEMİ" başlıklı tez çalışması 12/05/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Fulya AKIN

ÜYE

Doç. Dr. H. İsmail SARI

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Sibel Hacıoğlu

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
12 / 05 / 2014

Prof. Dr. HASAN HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Keskin olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma, gerek bu tezin yazılmasında gerek eğitimimin her safhasında rehberlik yapan Doç. Dr. Hakan İsmail Sarı'ya teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık hayatının zorlu safhalarını birlikte atlattığım, tüm çalışmalarımızda karşılıklı saygı ve sevgiyi ön planda tuttuğumuz Paü Tıp Fakültesi İç Hastalıkları asistanlarına yardımlarından ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

İş ve özel hayatımın en büyük destekçisi, biricik kızımın annesi, hayat arkadaşım, eşim Dr. Gül İşler'e zorlu süreçte desteğinden ve emeklerinden dolayı minnettarlığımı belirtirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR.....	37
KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHKHN: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli

HKH: Hematopoietik kök hücre

EKH: Embriyonik kök hücre

HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli

HLA: Human lökosit antijen

KH: Kök hücre

OHKHN: Otolog hematopoietik kök hücre nakli

OKHN: Otolog kök hücre nakli

PKHN: Periferik kök hücre nakli

GVHH: Graft-versus-host hastalığı

TBI: Tüm beden ışınlanması

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

KLL: Kronik lenfoblastik lösemi

MM: Multipl myelom

KML: Kronik Myeloid Lösemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

VLA-4: Very late antigen-4

CXCR-4: Kemokin reseptör 4

MAC 1: Makrofaj antijen 1

SDF 1: Stromal derive faktör 1

RT: Radyoterapi

PTLH: Post transplant lenfoproliferatif hastalık

FEN: Febril nötropeni

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: HKHN Endikasyonları

Tablo 2: Günümüzde otolog nakil için kullanılan mobilize edici ajanlar

Tablo 3: Fungal enfeksiyon görülme oranları ve mortalite yüzdeleri

Tablo 4: HKHN de güncel antifungal profilaksi önerileri

Tablo 5: HKHN de güncel antiviral profilaksi önerileri

Tablo 6: Demografik Veriler

Tablo 7: Profilaksi Gruplarının Demografik Verileri

Tablo 8: Profilaksi Gruplarının FEN, Mukozit, Antifungal Kullanımı Karşılaştırması

Tablo 9: Profilaksi Gruplarının Engrafman Süreleri, Ab Kullanım Süreleri Ve Hastanede Yatış Günlerinin Karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Puliripotent Kök Hücre

Şekil 2: Hematopoietik kök hücre ve mikroçevre ilişkisi

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİNİN ÖNEMİ

Dr. Kamil İŞLER

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Kınıklı/DENİZLİ**

kamilisler@pau.edu.tr

Amaç: Ototolog kök hücre nakli (OKHN) yüksek doz kemoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir. OKHN yapılan hastalarda hazırlama rejimi olarak kullanılan kemoterapötikler ile hastalar derin nötropeniye girer. Kemoterapiye bağlı gelişen nötropeni OKHN yapılan hastalarda ciddi infeksiyonlara eğilimi artırır. Enfeksiyon riskine rağmen önerilen standart bir profilaksi rejimi yoktur. Bu araştırmada OKHN yapılan hastalarda antibakteriyel, antifungal, antiviral profilaksi verilmesinin hastaların prognozuna ve komplikasyonlara etkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2011 ve 2014 yılları arasında PAÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim dalında OKHN yapılan 64 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi.

Sonuçlar: Hastalar profilaksi durumlarına göre 2 gruba ayrıldı. Antimikrobiyal profilaksi alanlar 42 (%65,6) iken, almayanlar 22 (%34,4) hasta idi. Çalışmaya dahil edilen 64 hasta primer hastalıklarına göre incelendiğinde 44 (%68,8) hastanın multipl myelom, 13 (%20,3) hastanın non hodgkin lenfoma, 7 (%10,9) hastanın ise hodgkin lenfoma olduğu tespit edildi. Hasta grupları FEN varlığına göre kıyaslandığında profilaksi alan hastalarda 23 (%59) hastada FEN gelişirken, profilaksi almayan 16 (%76,0) hastada FEN gelişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grupları antifungal kullanımına göre kıyaslandığında profilaksi alan hastalar arasında 5 (%11,9) hastada antifungal kullanım gereksinimi olurken, profilaksi almayan 5 (%22,7) hastada antifungal gereksinimi saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta gruplarının engrafman süreleri karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta ortalama engrafman süresi $9,2\pm 3,3$ gün iken, profilaksi almayan

grupta bu süre $9,6\pm 1,8$ gün olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta gruplarının antibiyoterapi kullanım gün sayıları karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta ortalama antibiyoterapi kullanım gün sayısı $7,6\pm 6,1$ gün iken, profilaksi almayan grupta bu süre $12,7\pm 11,1$ gün olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta gruplarının hastanede yatış gün sayıları karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta ortalama hastanede yatış gün sayısı ortalama $19,2\pm 4,2$ iken, profilaksi almayan grupta bu süre ortalama $22,6\pm 7,5$ olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yorum: Bu çalışma hasta sayısının görece olarak az olması ve retrospektif olması nedeniyle kısmen sınırlı bir çalışma olmuştur. Antimikrobiyal profilaksinin komplikasyonları azaltma ve morbidite üzerine olumlu katkılarına rağmen OKHN de rutin olarak önerilmemektedir. Maliyet üzerine detaylı değerlendirmelerin olmaması sınırlandıran diğer bir faktördür. Hasta grupları karşılaştırmasında antimikrobiyal profilaksi lehine anlamlı farklılıklar saptanmaması nedeniyle, OHKHN yapılacak hastalara rutin antimikrobiyal profilaksi kullanımı yerine seçilmiş hastalara profilaksi verilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür. Profilaksi kullanımı ile ilgili daha geniş hasta gruplu, prospektif ve maliyet-etkinlik karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: profilaksi, kök hücre nakli, febril nütropeni, engrafman süresi

IMPORTANCE OF ANTIMIKROBIAL PROPHYLAXIS IN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Dr. Kamil İŞLER

Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

**Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Kınıklı/DENİZLİ**

kamilisler@pau.edu.tr

Aim: Autologous stem cell transplantation (ASCT) is the process of give back the patients' own stem cells which are collected from the patients' before in order to restore bone marrow function after high dose chemotherapy. ASCT applied patients results with deep neutropenia with the chemotherapeutics used for conditioning regimen. Chemotherapy induced neutropenia increases susceptibility to serious infections in patients who are applied ASCT. Despite the risk of infection there is no standart prophylaxis regimen. In this study we aimed to show the effect of antibacterial, antifungal, antiviral prophylaxis administration to the prognosis and complications of ASCT applied patients.

Material and Method: 64 patients who are applied ASCT in PAU Medical Faculty Hematology Department between 2011 and 2014, are included in study. the data of the patients' were obtained from patients' medical records and hospital information management system.

Results: Patients were divided into two groups according to their prophylaxis process. 42 patients were receiving antimicrobial prophylaxis (65.6 %) and 22 patients (34.4 %) were not. When the 64 patients were examined according to primary disease, 44 (68.8%) of them were diagnosed as multiple myeloma, 13 (20.3%) of them were diagnosed as non-Hodgkin's lymphoma and 7(10,9) of them were diagnosed as hodgkin lymphoma. When the patient groups were compared according to existence of FN, FN occurred in 23 (%59) patients who were receiving prophylaxis and occurred in 16 (%76.0) patients who were not receiving prophylaxis. There was no statistically

significant difference between the two groups ($p > 0.05$). When the patient groups were compared according to antifungal use, antifungal use requirement was detected in 5 (11.9%) patients were receiving prophylaxis, and in 5 (22.7%) patients who were not receiving prophylaxis. There was no statistically significant difference between the two groups. When the engraftment periods of the patient groups were compared, the average engraftment period was $9,2 \pm 3,3$ days in the prophylaxis receiving group and it was $9,6 \pm 1,8$ days in the group who were not receiving prophylaxis. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$). When the antibiotic usage day of the patient groups were compared, average antibiotic usage day was $7,6 \pm 6,1$ in the prophylaxis receiving group and it was $12,7 \pm 11,1$ in the group who were not receiving prophylaxis. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$). When the groups' number of days of hospitalization were compared, average number of days of hospitalization was $19,2 \pm 4,2$ in the prophylaxis receiving group and it was detected $22,6 \pm 7,5$ in the group who were not receiving prophylaxis. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$).

Comment: This study is partially limited. because of including relatively small number of patients and the retrospective design. Antimicrobial prophylaxis is not recommended as a routine process in ASCT despite the positive contributions on reducing complications and morbidity. The absence of a detailed assessment on costs is another factor which is limiting the study. Because of no significant difference was detected in favor of antimicrobial prophylaxis in the comparison of the patient groups, instead of routine antimicrobial prophylaxis use, to use the prophylaxis to selected patients is thought more appropriate in the patients who are going to be applied ASCT. It is needed the studies with the larger patient groups, prospective and comparative cost-effectiveness about the use of prophylaxis.

Key words: prophylaxis, stem cell transplantation, febrile neutropenia, engraftment period

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otolog kök hücre nakli (OKHN) yüksek doz kemoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir (1). OKHN yapılan hastalarda hazırlama rejimi olarak kullanılan kemoterapötikler ile hastalar derin nötropeniye girer. Kemoterapiye bağlı gelişen nötropeni OKHN yapılan hastalarda ciddi infeksiyonlara eğilimi artırır (2). İnfeksiyonlar OKHN başarısını etkilediği gibi hastalar için ciddi mortalite ve morbidite etkenidir. Bu sebepten dolayı OKHN yapılan hastalarda antimikrobiyal profilaksi verilmesi önerilmektedir (3). Genellikle kinolon grubu bir antibakteriyel, antifungal olarak azol grubu veya amfoterisin b ve antiherpetik bir antiviral ajan içeren antimikrobiyal tedavinin infeksiyonlara bağlı komplikasyonları azalttığı ve önlediği gösterilmiştir(4). Antimikrobiyal profilaksinin komplikasyonları azaltma ve morbidite üzerine olumlu katkılarına rağmen OKHN de rutin olarak önerilmemektedir (5).

Bu bilgiler göz önüne alındığında OKHN yapılan hastalarda antimikrobiyal tedavi verilmesinin rutin kullanımdaki faydaları, hastaların nötropeniden çıkış sürelerine,nötropenik ateş gelişip gelişmemesine ve IV antibiyoterapi kullanımına etkisi net ortaya konulmamıştır (5).Hastalarda uygulanacak olan antimikrobiyal profilaksinin rutin kullanımda yeri tartışmalıdır. Periferik kök hücre nakli(PKHN) öncesi profilaksi uygulanması yapılan merkezlerin klinik pratiğine göre değişmektedir. Konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmaların kapsamı dar tutulmuştur. Bazı çalışmalarda sadece bir antimikrobiyal ajan kullanılırken, bazı çalışmalarda ise nötropeniden çıkış süreleri ve prognoza etkileri araştırılmamıştır.

Bu araştırmanın amacı OKHN yapılan hastalarda antibakteriyel,antifungal,antiviral profilaksi verilmesinin hastaların prognozuna ve komplikasyonlara etkisini ortaya koymaktır.

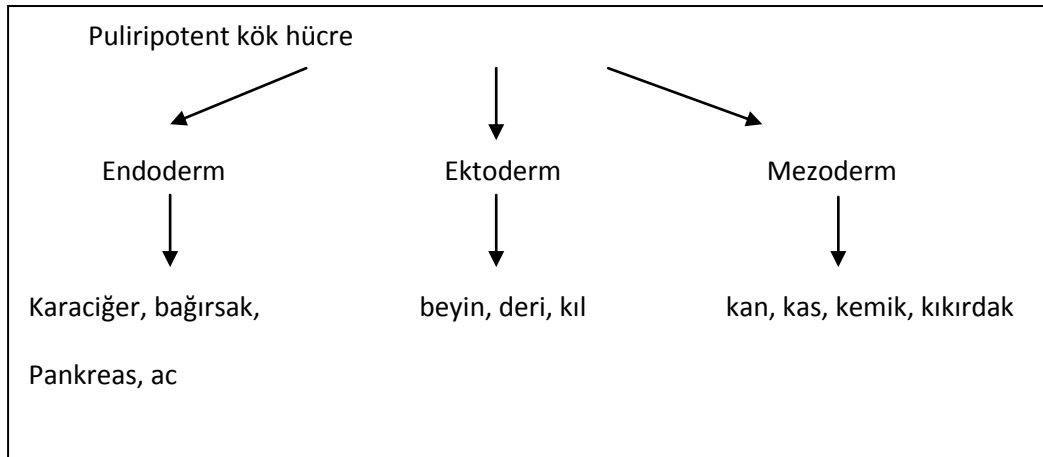
2.GENEL BİLGİLER

2.1 KÖK HÜCRE

Kök hücre (KH), bir canlının vücudunda çok uzun bir süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen ve bu sayede farklılaşmış hücreler oluşturabilen farklılaşmamış hücrelere verilen addır. Bir başka hücreye dönüşebilme ve kendini yenileyebilme kabiliyetine sahip hücrelerdir (6). Bir başka deyişle bölünerek, kendini yenileyerek (self-renewal) sayılarını devamlı sabit tutan; kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan primitif nitelikte olan hücrelerdir (7).

KH'ler farklılaşabilme yeteneklerine göre sınıflandırılırlar. Totipotent KH'ler embriyonun, embriyo sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo dışı membranların kaynağını oluşturan hücrelerdir. Pluripotent KH'ler 3 germ tabakasına; ektoderm (nöron, deri vs.), mezoderm (kas, kemik vs.) ve endoderm (hepatosit, pankreatik β hücresi vs.)'e farklılaşabilirlerken, multipotent KH'ler tek bir doku ya da germ tabakasının hücrelerine farklılaşabilen KH'lerdir (8). Embriyonik kök hücre, yetişkin kök hücre ve hematopoietik kök hücre olmak üzere 3 sınıfa ayrılırlar (Şekil 1)

Şekil 1: Pluripotent Kök Hücre



2.1.1.1 Embriyonik Kök Hücre

Embriyonik kök hücreler(EKH) embriyonun uterus duvarına yerleşmesinden önceki aşamada blastositin iç hücre tabakasından oluşurlar (9). EKH'ler pluripotenttir ve her 3 germ tabakasının tümüne de farklılaşabilir (10).

2.1.1.2 Hematopoietik Kök Hücre

Kanın hücresel ve immün elemanlarını yapılandıran ve şekillendirebilen hücrelere hematopoietik kök hücreler (HKH) adı verilir (11). Kemik iliğinde yer alan bu hücreler pluripotent özellikte olup eritrosit, nötrofil, bazofil, B ve T lenfositler, monosit/makrofajlar, eozinofil, mast hücreleri, trombositler ve dendritik hücreleri gibi hücrelerin fonksiyonel hücre yapılarını oluşturabilirler.

HKH'ler klinikte olog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN)'de kullanılmaktadırlar. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile miyeloablasyon yapılan hastalara HKH'ler verildiğinde adezyon molekülleri sayesinde kemik iliğine yerleşerek yeni kan hücrelerini oluştururlar (11). HKH'ler; kemik iliği, periferik kan, kordon kanı ve fetal kaynaklı olabilirler.

2.1.1.3 Yetişkin Kök Hücre

Yetişkin kök hücresi, somatik (vücut) kök hücreleri ve üreme hattı (germ) kök hücreleri olarak da bilinen, yetişkinler kadar çocuklarda da bulunan hücrelerdir (12). Kemik iliği kök hücrelerinin miktarı, yaşlanmayla azalır, ayrıca aynı yaş grubundaki üreyebilir dişilerde erkeklere kıyasla daha azdır (13). Günümüze kadar olan yetişkin kök hücre araştırmalarının büyük kısmı, hücrelerin bölünme veya süresiz olarak kendini yenileme ve farklılaşma eğilimlerinin sınırlarını belirlemek üzerine olmuştur. Çoğu yetişkin kök hücresi, soykısıtlı yani multipotenttir ve genellikle kendi doku kökenlerine aittir (örn. mezenşimal kök hücre, adipoz-kökenli kök hücre, endotelial kök hücre, dişözü kök hücresi, vb. gibi) (14).

2.1.2 Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları

2.1.2.1 Kemik İliği Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Kemik iliği, kemik içerisindeki süngerimsi dokudur (15). Kemik iliği kaynaklı kök hücreler aspirasyon işlemiyle pelvis kemiğinden elde edilirler (16). Ameliyathane şartlarında elde edilen bu hücreler sayıca periferik kan kaynaklı kök hücreler göre oldukça fazladır. Ancak hücre toplama işlemi zahmetlidir. Aferez yöntemlerinin gelişmesi ve günümüzde periferik kandan kök hücre toplanmasının kolaylaşması ile önemi azalmıştır.

2.1.2.2 Periferik Kan Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Periferik kan, kemik iliğine göre daha kolay ulaşılabilir bir kök hücre kaynağıdır. Hastanın anestezi almasına gerek kalmadan toplanabilir. Kök hücre sayısı ise kemik iliğine göre oldukça azdır. Bu yüzden periferik kandan kök hücre toplanılması için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Aferez yöntemi bunlardan biridir. Aferez yöntemi ile elde edilen CD34(+) mononükleer hücre sayısı kemik iliğinin içerdiğinden dört kat fazla olabilir, OHKHN ve AHKHN yapılması planlanan hastalarda CD34(+) hücrelerin toplanması için periferik kandan kök hücre aferezi yapılmaktadır (17). Aferez yöntemlerindeki gelişmeler ışığında tercih edilen kök hücre kaynakları olmuşlardır. Periferik kan kaynaklı kök hücre nakillerinde engraftman daha hızlıdır. Hastanede yatış süreleri ve febril nötropeni gelişme sıklığı ise azalmıştır. Hastaların antibiyotik kullanım süreleri de daha kısadır (18).

2.1.2.3 Kordon Kanı Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Göbek kordonu kanı hematopoietik kök hücrelerden zengindir. Doğumda, anne ve bebek için herhangi bir tehlike olmaksızın toplanabilir. Test ve kriyoprezervasyondan sonra göbek kordonu kanı dünyadaki çeşitli bankalarda saklanır ve göbek kordonu kanı kayıtlarında listelenir. Test daha önceden tamamlanmış olduğu için kriyoprezervasyon yapılmış uygun verici birimleri, transplant için çok hızlı bir şekilde hazırlanabilir. Göbek kordonunun immun hücreleri olgunlaşmamış olduğu için alıcılar tarafından HLA farklılığı daha iyi tolere edilebilir ve iki antijene kadar uyumsuzluk olan bir birim uygun bir graft olabilir (19). Göbek kordonu kanı, transplanta gereksinimi olan ama uygun bir kardeş vericisi olmayan çocuklar için de tercih edilen bir seçenek haline gelmiştir.

Kordon kanında, kanda bulunan bütün hücresel elemanların yanısıra kemik iliğinde olduğu gibi %0,2–2 oranında da kemik iliği kök hücreleri bulunmaktadır. AHKHN ihtiyacı olan ancak Human Lökosit Antijeni (HLA) uygun vericisi olmayan hastalarda kök hücre kaynağı olarak kordon kanı son dönemde kullanılmasına rağmen uygulama alanları sınırlıdır (20). OHKHN'de tercih edilen bir yöntem değildir. Engraftman süresi en uzun olan nakiller kordon kanı kaynaklı HKH ile yapılan nakillerdir.

2.1.2.4 Fetal Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Fetal mezankimal kök hücrelerin kaynağı olarak, kemik iliği, böbrek, fetal kan, karaciğer, dalak, pankreas, akciğer ve son zamanlarda da epitelyal membran ve amniyotik sıvı hücreleri gösterilmiştir. En fazla fetal karaciğerde olmak üzere 1/3500 oranında kök hücre olduğu tahmin edilmektedir (21). Fetüs karaciğeri gebeliğin 2. ve 7. ayları arasında fizyolojik olarak fetal hematopoietik dokunun yerleşim yeridir.

2.2 HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Kemik iliği ya da hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), çeşitli malign veya benign hematolojik hastalıklarda uygulanan, kişinin kendisinden veya sağlıklı HLA uyumlu vericiden alınan, kemik iliği veya aferez yöntemi ile elde edilen kök hücreden zengin periferik lökositlerin, primer hastalığın tedavisinin ardından veya hazırlayıcı rejimler ile kemik iliği baskılanmasını takiben hastaya verilmesidir. Kök hücre vericisine göre otolog ve allojenik olmak üzere 2'ye ayrılır.

2.2.1 Hematopoietik Kök Hücre Nakli Tarihçesi

HKH'lerin tedavi amacı ile ilk kez tanımlanmaları 20. yüzyılın başlarına tekabül eder. Özellikle 2. Dünya Savaşı sonrası dönemde radyasyona bağlı kemik iliğinin baskılanmasının keşfi ile çalışmalar artmıştır. 1956 yılında Nowell ve arkadaşlarının, radyasyona maruz kalmış farelere verilen kemik iliği hücrelerinin çoğaldıklarını ve fonksiyonlarını devam ettirdiklerini göstermesinin ardından lösemiler, kemik iliği aplazileri gibi hastalıklarda kök hücre naklinin kullanılabileceği fark edilmiştir (22).

İnsanlardaki uygulamalar ise 1957 yılında Thomas ve Ferrebee tarafından başlatılmış, fakat sonuçlar beklendiği gibi olmamıştır. 1959 yılında kaza ile radyasyona maruz kalan ve aplazik hale gelen kişilere HKHN denenmiş ancak başarı sağlanamamıştır (23).

1957 yılında insanda yapılan başarısız ilk denemenin ardından 1959 yılında identik ikizden yapılan başarılı nakil bildirilmiştir (24). Kemik iliği nakli ile ilgili prensipler ilk defa Seattle ekibi tarafından 1975 yılında "New England Journal of Medicine" dergisinde yayınlanmıştır. Gene aynı ekip 1977 yılında allojenik kemik iliği nakli yapılan son dönem lösemili 100 hastanın sonucunu yayınlamış ve bu hastaların yaşam grafiğinde bir platoya ulaşılmış olması naklin hastalığın daha erken döneminde faydalı olabileceği ön görüşünü gündeme getirmiştir. 1979 yılında akut miyeloid lösemi ilk

remisyonda allojenik kemik iliği nakli yapılan olguların sonuçlarını açıklayan iki yazı yayınlanmış ve %50 oranında uzun süreli sağkalım gözlenmiştir. Akraba dışı vericiden allojenik ilk kemik iliği nakli ise 1979 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kök hücrelerin periferik kanda 1962 yılında farelerde, 1971 yılında insanda gösterilmesi ve aferez cihazlarının gelişimi ile bu hücrelerin periferik kandan toplanabilmesi, periferik kanın hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kullanılabileceğini göstermiştir (25). 1979 yılında, periferik kök hücre ile yapılan 6 otolog nakil, vaka serisi olarak Goldman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 1989 yılında ise ilk allojenik periferik kök hücre nakli bildirilmiştir (26).

Ülkemizde ilk otolog nakil 1984 yılında, ilk allojenik nakil ise 1985 yılında GATA'da yapılmıştır. Ülkemizde ilk otolog periferik kök hücre nakli 1992 yılında, ilk allojenik periferik kök hücre nakli de 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesinde yapılmıştır.

2.2.2 Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

HLA uyumlu vericiden toplanan kemik iliği, mobilize periferik kan ve/veya kordon kanı kaynağı kök hücrelerin, hazırlama rejimi ile kemik iliği baskılanmış hastaya verilmesi işlemidir (27). AHKHN yapılabilmesi için HLA uyumlu verici gereklidir. Akut lösemiler, aplastik anemi, orak hücreli anemi, ciddi immün yetmezlikler, lenfomalar vb. birçok hastalıkta uygulanabilmektedir (Tablo-1). AHKHN hastaya transplant kararının verilmesi ardından, vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi, destek tedavisi ve engraftman takibi şeklinde olmaktadır (28).

AHKHN uygulanacak hastalarda verilen hazırlık rejiminin amacı uygulamanın başlarında primer hastalığın ortadan kaldırılması ve kemik iliğinin tamamen baskılanması amacı taşırdı. Genelde bu amaçla kullanılan hazırlama rejimleri güçlü anti neoplastik ilaçların kullanımını içerir (siklofosfamid + tüm beden ışınlanması (TBI) veya busulfan + siklofosfamid gibi). Bu yüksek etkili ilaçlar ile mortalite ve nakil sonrası morbidite, sekonder malignitelerin oranlarının artması azaltılmış yoğunlukta hazırlama

rejimlerine yönlendirmiştir. Azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimlerinde amaç engrafman için immun baskılamayı amaçlamaktadır (29).

AHKHN'de başarı kullanılan antineoplastik ilaçlara, antibiyotiklere, profilaksi programına ve destek tedavilerinin yönetimine bağlıdır. Nakil sonrası dönemde gelişen GVHH allojenik nakillerde yaşam beklentilerinin de artması ile hasta takibinde en önemli değer haline gelmiştir.

2.2.3 Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

OHKHN yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kök hücrelerinin tekrar verilmesi işlemidir. Geri verilen bu hücreler hastanın kemik iliği ve/veya periferik kanından elde edilmektedir (1). Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik lenfositik lösemi (KLL), lenfomalar, multipl myelom (MM) vb. hastalıklarda uygulanmaktadır (Tablo 1).

Bazı tümörlerde ve antineoplastik ajanlarda doz-yanıt ilişkisinin gösterilmesi ile yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoietik kök hücre nakli gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır.

Kök hücre desteksiz olarak verildiğinde, nötrofil sayısını 3 hafta veya daha uzun süre milimetreküp'te 1000'in altında olacak şekilde baskılayan kemoterapi yüksek doz kemoterapi olarak tanımlanır. Kemoterapiye sensitif, ilaç direnci olmayan ve tümör yükünün az olduğu olgular yüksek doz kemoterapi için en uygun adaylardır. Sadece antineoplastik ilaçların kombine olarak kullanıldığı ve radyoterapi (RT) içermeyen hazırlık rejimleri bir çok merkezde tercih edilmektedir. RT'nin hazırlık rejimlerinde tercih edilmemesinin nedenleri akut ve kronik toksisitenin fazla oranda görülmesi, birçok hastanın daha önce RT almış olması ve RT olanaklarının birçok merkezde sınırlı olmasıdır.

Yüksek doz kemoterapi alacak hastaların performanslarının iyi olması (ECOG performans skoru = 0-2) gerekmektedir. Otolog nakiller için 65 yaş sınır olarak kabul edilse de hastanın performans durumu göz önünde bulundurularak daha ileri yaşlardaki hastalarda da uygulanabilmektedir. Kemik iliği vericileri ile ilgili yaş sınırlı destek tedavilerinin gelişmesiyle gün geçtikçe ileriye çekilmektedir. Ek ciddi ko-morbid

hastalıklarının olmaması durumunda kanser hastalarına 70'li yaşlarda dahi OHKHN uygulanabilmektedir.

Bu süreçte sitotoksik bir ilaç maksimum tolere edilebilecek dozlarında diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte verilirse; gastroenterit, özofaringeal mukozit, veno-okluziv hastalık, diffüz alveolar hemoraji ve organ yetmezliği gibi tedavi ile ilişkili çeşitli yan etkiler gözlenebilir. Bu tip yan etkiler bazen ölümcül çoklu organ yetmezliğine de yol açabilmektedir. Uygun tedavi rejimlerinin uygulanması bu tip ciddi problemlerin görülme olasılığını %5'ten %1-2'ye indirmiştir. Nakil sonrasında veya geç dönemde greft yetmezliği nedeniyle pansitopeniler gözlenebilmektedir. Uygun miktarda CD34 (+) hücre verilen hastalarda olasılıkla sitomegalovirus (CMV) ve human herpes virus tip-6 (HHV-6) enfeksiyonlarına bağlı pansitopeniler gözlenmektedir (30). Yüksek doz kemoterapi planlanan hastalarda göz önüne alınması gereken noktalardan bir tanesi de yaşam beklentisinin 6 aydan uzun olmasıdır.

NHL OHKHN'nin en sık uygulandığı endikasyonlardan bir tanesidir. Prospektif bir çalışma olan Parma çalışmasında relaps kemosensitif agresif lenfomalarda yüksek doz kemoterapi konvansiyel kemoterapiye üstün bulunmuştur. 8 yıllık toplam sağkalım konvansiyel kemoterapi kolunda %5, yüksek doz kemoterapi kolunda %47 olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$) (31). Bu çalışmadan sonra olog nakil relaps kemosensitif NHL tedavisinde standart tedavi rejimi olmuştur.

Hodgkin lenfomada olog naklin relaps olgularda progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Tüm sağkalım üzerine etkisi net olarak gösterilememiş olmakla birlikte pek çok merkez tarafından relaps veya refrakter Hodgkin Lenfomada tedavi rejimi olarak kullanılmaktadır (32).

Multipl myelomada olog HKHN standart ve önemli bir tedavidir. Hastaların çoğunda konvansiyonel kemoterapiye göre remisyon süresini uzatmakla kalmaz yaşam kalitesini de artırır. Son dönemde OHKHN için belirlenen yaş sınırlamalarının değişmesinde performans skoru iyi ve komorbidite skoru düşük olan multipl myelom hastalarına yapılan başarılı nakillerin etkisi büyüktür.

OHKHN birbirini takip eden aşamalardan oluşur:

- 1. aşama;** kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve ardından sıfırın altındaki sıcaklıklarda azot tanklarında dondurularak saklanması,
- 2.aşama;** kemik iliğini baskılayacak kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması,
- 3.aşama;** saklanmış olan kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi,
- 4.aşamaise;** tedavi sonrası kemik iliği aplazisi düzelene kadar destek tedavisi uygulanmasıdır.

Nakil sonrası kemik iliğinin yeniden şekillenebilmesi için yeterli sayıda HKH gerekmektedir. OHKHN için yeterli CD34 (+) hücre miktarı $>2.5 \times 10^6$ /kg hücredir (33). Hastalara verilecek olan kök hücreler 2 şekilde toplanabilir. Birinci seçenek kemik iliği aspirasyonu ile toplanılmasıdır. Ameliyathane şartlarında steril ortamda yapılması ve çoklu kemik iliği aspirasyonu uygulanması gerekmektedir. İkinci seçenek ise çeşitli hazırlık rejimleri ile kök hücreler uyarılarak aferez yöntemleri ile periferik kandan CD34(+) kök hücrelerin toplanılması ile olmaktadır. Periferik kandan HKH toplanabilmesi için kandaki lökosit sayısının en az 1×10^9 /L olması gerekir (34). Periferik kandan HKH toplanılan bu işleme mobilizasyon denilmektedir. Son dönemde aferez yöntemlerinin gelişimi ile OHKHN yapılan hemen hemen tüm hastalarda periferik kandan elde edilen HKH ler kullanılmaktadır. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 2009 verilerine göre HKHN için endikasyonlar Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: HKHN Endikasyonları

Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli
<ul style="list-style-type: none">➤ Aplastik Anemi➤ Talasemi Majör➤ Orak Hücreli anemi➤ Kronik Myeloid Lösemi (KML)➤ Akut Myeloid Lösemi (AML)➤ Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)➤ Ciddi İmmün Yetmezlik➤ Multipl Myelom (MM)➤ Metabolik Hastalıklar➤ Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma(HL-NHL)➤ Miyelodisplastik sendromlar	<ul style="list-style-type: none">➤ Akut Lenfoblastik Lösemi➤ Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma➤ Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)➤ Kronik Myeloid Lösemi (KML)➤ Multipl myelom (MM)➤ Waldenstörn makroglobulinemisi➤ Nöroblastom➤ Pediatrik merkezi sinir sistemi tümörleri➤ Otoimmün hastalıklar

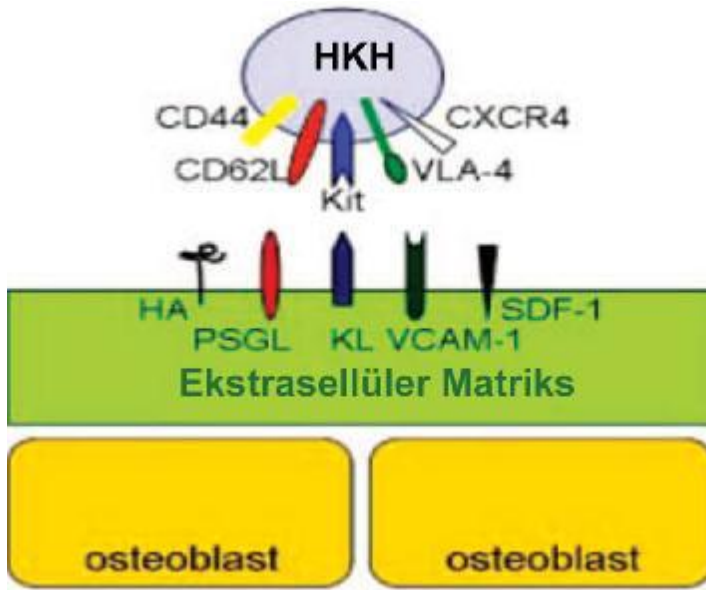
2.2.4 Mobilizasyon

Normal şartlarda dolaşımda hematopoietik kök hücre çok düşük miktarda bulunur (34). Kök hücrelerin dolaşımda daha fazla oranda bulunması amacıyla tek başına kemoterapi, kemoterapi ve büyüme faktörü veya tek başına büyüme faktörü kullanımı; mobilizasyon adını alır. HKHN'nin yıllar içinde gösterdiği gelişim ile OHKHN'nin neredeyse tamamında ve AHKHN'nin ise büyük kısmında periferik kan kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. Çok miktarda avantajına ek; periferik kandan kök hücre toplanılması zorlu bir süreçtir.

Hematopoietik kök hücre doğumdan itibaren kemik iliği boşluklarında kan yapımını sağlar. Hematopoietik kök hücrelerin kendini yenilemesi, hücre siklusunun G fazında sessiz kalmaları, adezyonları, proliferasyonları, olgunlaşmaları, farklılaşmaya gitmeleri, kemik iliğinden ayrılıp dolaşıma girmeleri ile dolaşımdan kemik iliğine dönmeleri gibi birçok karmaşık süreç kemik iliğindeki özel mikro-çevre ile sağlanır. Bu özelleşmiş mikroçevrelerde kemik iliğine özgül hücreler (osteoblast, osteoklast gibi), stromal

hücreler, adventisyel hücreler, adipositler, fibroblastlar, sinüsler ve hücre dışımatriks bileşenleri ile hematopietik kök hücre arasında bazımoleküller, faktörler ve sinyaller aracılığıile yüksek düzey etkileşimler vardır. Bu özelleşmişmikro çevreye 'niş'adıverilmektedir (34). Very late antigen-4 (VLA-4), kemokin reseptör 4 (CXCR4), lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen, makrofaj-1 antijen (MAC-1), CD44 ve c-kit gibi bir çok adezyon molekülü kök hücrenin kemik iliği mikro-çevresine bağlanmasınıdüzenler. Bu durum şekil-2'de gösterilmiştir (35). Bu hücre-hücre etkileşiminin kırılmasıile kök hücrenin kemik iliğinden ayrılarak dolaşıma çıkmasıağlanır. Sadece kemik iliği stromal hücreleri tarafından eksprese edilen stromal derive faktör-1 (SDF-1) ile CD34+ kök hücreler tarafından eksprese edilen CXCR4'ün etkileşimi transplante edilen hematopietik kök hücrenin migrasyonunu düzenler (36).

Şekil 2: Hematopietik Kök Hücre ve Mikroçevre İlişkisi



Hematopietik kök hücre naklinin erken dönemlerinde mobilizasyon, maligniteli hastalarda kemoterapi sonrası periferik kanda anlamlı hematopietik kök hücre artışı olduğu gözlemlenirken hareketle kemoterapotik ajanlarla sağlanmaktaydı (37). Granülosit- koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktörlerin (GM-CSF) kemoterapinin recoveri aşamasında kullanımının periferik kanda hematopietik kök hücre artışına yol açtığı görüldüğü ile bu ajanların kök hücre mobilizasyonu amacıyla kullanılması araştırılmaya başlanmıştır (38,39). Günümüzde kemoterapi, hematopietik büyüme faktörleri, kemoterapi ve büyüme faktörlerinin

birarada kullanılması ve yeni ajanlarıçeren pekçok mobilizasyon stratejisi kullanılmaktadır. Tablo-2’de otolog nakillerde kullanılan seçenekler gösterilmiştir.

Tablo 2: Günümüzde otolog nakil için kullanılan mobilize edici ajanlar(39,40,41,42)

Mobilize edici ajan	Etki mekanizması
<p><i>Sitokinler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ GM-CSF ➤ G-CSF 	<p>Granülosit ve makrofaj üretimini uyarır</p> <p>Granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve adezyon moleküllerinin kırılması</p>
<p><i>Yaygın Kullanılan Kemoterapotik Ajanlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Siklofosamid ➤ Paclitaksel ➤ Etoposid 	<p>Kemik iliği supresyonu sonrası granülosit aktivasyonu ve artışı</p>
<p><i>Yeni kullanıma giren ve Araştırma Aşamasındaki Ajanlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pegile G-CSF ➤ Eritropoetin (EPO) ➤ Kök Hücre Faktörü (SCF) ➤ Plerixafor (AMD 3100) ➤ Trombopoetin (TPO) ➤ Paratiroid Hormon (PTH) 	<p>Granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve adezyon moleküllerinin kırılması</p> <p>Eritropoezisi uyarır</p> <p>G-CSF potensiyalizasyonu</p> <p>CXCR4-SDF-1 etkileşimini bozar.</p> <p>Megakaryosit gelişimini düzenler, G-CSF ile sinerjizm gösterir. Yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanamamıştır.</p> <p>Kök hücre nişinde hematopoietik büyüme faktörlerini salgılayan osteoblastları aktive eder</p>

2.2.5 Hazırlama Rejimleri

Hazırlama rejiminin hedefleri allojenik ve otolog HKHN için farklıdır (43).

Otolog transplantasyonda hedef mümkün olduğu kadar çok kanser hücrelerini öldürmektir. Hazırlama rejimi, altta yatan hastalığa karşı etkili olmak üzere seçilmiş ajanlardan (ilaçlar ve/ veya radyoterapi) oluşur. Bu ajanların arzu edilen özellikleri doğru bir anti-tümör doz-yanıt eğrisi ve ciddi hematopoietik dışı toksisite olmamasıdır.

Altta yatan kanserin tipine bağlı olarak otolog HKHN için çeşitli hazırlama rejimleri uygundur. Hepatik veno-oklüziv hastalık, interstisyel pnömoni, mukozit ve hemorajik sistit gibi toksisiteleri en düşük düzeye indirmek için hazırlama rejimleri yıllar içerisinde iyileştirilmiştir.

Allojenik HKHN için hazırlama rejiminin hedefi, sadece anti-tümör etki değil, aynı zamanda graft atılımını önlemek için alıcı immünitesinin de baskılanmasıdır. Sadece sınırlı sayıda ajan hem immünsüpresif, hem de anti-tümör aktiviteye sahiptir; bu nedenle, geçmişte allojenik HKHN’de sadece birkaç hazırlama rejimi yaygın olarak kullanılmıştır (en sık siklofosfamid ve tüm beden ışınlanması). Busulfan immünsüpresif değildir, ama güçlü miyeloablatif özellikler gösterir; siklofosfamidle birlikte allojenik hazırlama rejiminde yararlıdır. Güçlü immünsüpresif aktivitesi olan, ama daha az sitotoksitesisi olan ilaçların (örneğin, Fludarabin, kladrabin ve pentostatin gibi pürin analogları) ve antitimosit globülin ile alemtuzumab gibi güçlü T hücre antikörlerinin kullanmaya başlanması, allojenik HKHN için hazırlama rejimlerinde etkili olan ajan sayısını artırmıştır (43,44).

Hazırlama rejimlerinde 120 mg/kg dozunda siklofosfamid ile birlikte tüm beden ışınlanması kullanımı uzun süredir kullanılan bir yöntem olmakla beraber, halen standart rejim olarak kullanılmaktadır, işleme bağlı mortalitenin yanında, katarakt, uzun dönemde sekonder kanserler, endokrin bozukluklar gibi yan etkileri sebebiyle, her merkez tarafından rutin olarak kullanılamamaktadır. Bir başka uzun süredir kullanılan standart hazırlama rejimi de 4 günde total olarak 16 mg/kg busulfan ve 120–200 mg/kg

siklofosfamid kullanımıdır ve bu rejimdeki önemli yan etkiler; veno oklüziv hastalık, obstrüktif bronşiolit ve hemorajik sistittir (45).

Bu yan etkilerin mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkileri sebebiyle hazırlama rejiminde yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Allojenik HKHN’de yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri üzerinde artan ilgi hazırlama rejiminin anti-tümör özelliklerini daha az dikkate alırken, graftın adaptif immünoterapotik özelliklerine yoğunlaşmıştır. Engrafman için yeterli immun baskılamayı sağlamak temel amaç haline gelmiştir. T-hücre aracılıklı graft versus tümör/graft versus lösemi etkisini arttırmak için donör lenfosit infüzyonu, özellikle KML hastalarında nakil sonrasında kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (29). Allojenik HKHN, aplastik anemi gibi bir kemik iliği yetmezliği durumu için uygulandığı zaman anti-tümör aktiviteye gereksinim yoktur ve tek başına immünsüpresif özellikleri olan bir hazırlama rejimi yeterlidir. Tek ajan olarak siklofosfamid bu bağlamda sık rastlanan bir seçimdir.

2.3 HKHN SONRASI GÖRÜLEN ENFEKSİYONLAR

HKHN yapılan hastalar aplaziden çıkana kadar beyaz kürelerinin baskılı olmaları nedeniyle bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar (46,47). Bu hastaların enfeksiyona yakalandıktan sonra tedavi edilmelerine dair protokoller birçok merkezde benzerdir. Ancak bu hastalara verilecek profilaksiler merkezler arasında farklılıklar göstermektedir (48,49). Profilaksi konusunda ilaç toksisitesi, ilaç direnci ve gereksiz hasta izolasyonu vb. sınırlamalar nedeniyle standart bir yaklaşım bulunmamaktadır.

Standart hazırlık rejimleri sonrası hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında günler veya haftalar süren pansitopeni gelişebilmektedir. Enfeksiyon riski ve tipi; nötropenin derinliği, süresi ve miyeloablatif rejimin sebep olduğu mukozal hasarla ilişkilidir (50,51).

Nötropenik dönem, engrafmanın görece çabuk olduğu periferik kan kaynaklı kök hücre nakillerinde 9–13 gün, kemik iliği nakillerinde 2–3 hafta, kordon kanı nakillerinde yaklaşık 1 ay sürebilmektedir. Bu dönemin ardından hücre sayılarının toparlanması

sırasıyla nötrofil, monosit, natural killer hücreler ardından trombositler, eritrositler ve en son da lenfositlerdir.

Tüm HKHN yapılan hastalarda immün sistem iyatrojenik olarak baskılanır. Baskılanma derecesi her hastada farklı olabilmektedir. Baskılanma derecesini etkileyen faktörler;

- Graft versus host hastalığı
- Yaş
- Komorbid hastalıklar
- Nakil öncesi enfeksiyonlar
- Kök hücre kaynağı (52) olarak sıralanabilir.

HKHN yapılan hastalar enfeksiyonlar açısından önemli risk içerirler. Yapılan çalışmalar da bu riskin kliniğe yansımaları göstermiştir. HKHN yapılan hastalarda özellikle mantar enfeksiyonları mortalite açısından oldukça önemlidir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada enfeksiyon riski açısından allojenik, otolog kök hücre nakli ve konvansiyonel kemoterapiler karşılaştırılmış, en riskli grup allojenik kök hücre nakli bulunmuştur (53).

Tablo 3: Fungal enfeksiyon görülme oranları ve mortalite yüzdeleri

	CANDIDA		ASPERGİLLUS	
	Görülme oranı (%)	Mortalite (%)	Görülme oranı (%)	Mortalite (%)
Akut lösemi	1,5	33	2,6	42
Otolog HKHN	0,8	44	0,4	57
Allojenik HKHN	Veri yok	Veri yok	2,8	77

Tablodaki bilgiler ışığında otolog kök hücre nakillerinde fungal enfeksiyon riskinin düşük olması sebebiyle diğer gruplara nazaran anti fungal profilaksinin neden gerekmediği daha net ortaya konmaktadır (53).

2.3.1 Fazlara Göre Enfeksiyon Komplikasyonları

Faz 1: Engrafman öncesi faz; HKHN sonrası ilk 30 gün

Uzamiş nütropeni ve mukakütanöz deri hasarı bakteriyemi ve fungal enfeksiyonlara zemin hazırlar. Fungal enfeksiyonlardan kandida sık görülür. Nütropeni devam ettikçe aspergillus sıklığı artar. Bu fazda Herpes Simpleks Virus (HSV) reaktivasyonu izlenebilir. Mortaliteye neden olabilecek enfeksiyonlar ciddi bakteriyel pnömoniler ve invazif fungal enfeksiyonlardır.

Faz 2: Engrafman sonrası faz; HKHN sonrası 30–100 gün

Bu dönemdeki enfeksiyonlar hücresel bağışıklık sistemindeki yetersizlik nedeniyle gelişmektedir. Bunu belirleyen en önemli faktör GVHH ve kullanılan immunosupresif ilaçlardır. CMV, pneumocystis jirovecii ve aspergillus enfeksiyonları sık görülür.

Faz 3: Geç faz; HKHN 100. günden sonrası

Kronik GVHH ve akraba dışı allojenik nakiller için enfeksiyon riski olduğu gruptur. GVHH nedeniyle kullanılan ilaçlar nedeniyle lenfopeni ve hücresel immun yetmezlik gelişebilir. Kapsüllü bakterilerin polisakkarid antijenlerine karşı immun yanıt veren Ig G2 seviyesi düşüktür. GVHH nedeniyle gastrointestinal sistem mukozası bozulduğu için gram negatif organizmaların enfeksiyonları artmıştır (54).

2.3.2 HKHN yapılan hastalarda antimikrobiyal tedavi prensipleri

Tedavinin 4 şekli vardır:

1. Profilaktik (trimetoprim-sulfametoksazol, antifungal, antiviral)
2. Ampirik (Nütropenik hastada gram negatiflere karşı geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi, devam eden ateşte üreme olmaksızın antifungal tedavi eklenmesi, genel durumu bozuk hastada gram pozitiflere yönelik tedavi eklenmesi gibi)
3. Preemptif (CMV hastalığı için yüksek riskli olgulara CMV viremisi açısından düzenli izlem ve anlamlı PCR pozitifliği saptandığında hastalık gelişme riskini önlemek adına gansiklovir tedavisi başlamak)
4. Terapötik (kanıtlanmış hastalık oluştuğunda tedavi etmek)

2.3.3 Bakteriyel Enfeksiyonlar

HKHN sonrası gelişen febril nütropeni (FEN) standart kemoterapiler sonrası gelişen FEN ile benzerdir. Farklı olarak TBI alan hastalarda gelişen mukozit streptokokal

bakteriyemi için riski artırır. FEN’de ancak %30 hastada etken gösterilebilir. %20 hastada gram (+) kok; %10 hastada gram (-) bakteriler etkindir.

Allojenik HKHN olan hastalarda kinolon kullanımı, santral kateter varlığı ve TBI nedeniyle gelişen mukozit gram (+) kok riskini artırır. Kinolon profilaksisinin gram (-) bakteriyemi riskini azalttığı ve ateşli gün sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu sebeple kinolon profilaksisi hazırlık rejiminin -1. günü başlanır. İlk FEN atağında veya nötrofil sayısının yeterli sayıya ulaşması ile kesilir. FEN atağı sonrası kinolon kesilmesi; streptokokları ve gram negatif bakterileri kapsayacak şekilde beta laktam monoterapi veya beta laktam monoterapi ile aminoglikozid başlanması standart ilk adım ampirik tedavidir. Ateş devam ederse karbapenem ile değiştirilebilir (55). İmipenem tedavisi altında 3-5 gün devam eden ateş ampirik antifungal tedavi başlama endikasyonudur ve toraks bt çekilmeli, galaktomannan takibi başlatılmalıdır. Glikopeptidelerin tedaviye eklendiği durumlar; ciddi hipotansif şok, sepsis, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu ve bilinen metilisine dirençli S.aureus kolonizasyonudur. HKHN sonrası büyüme faktörü (G-CSF ve GM-CSF) başlanması rutin olarak önerilmemektedir ancak nötropeni durumunun uzun süreceği kemik iliği veya kordon kanı kaynaklı kök hücre nakillerinde nakil sonrası 1. günden itibaren başlanır. Ateş GVHH’nın veya engrafman sendromunun ilk belirtisi olabilir ancak çoğunlukla enfeksiyona sekonderdir.

İkinci aydan sonra kapsüllü bakterilere karşı olan enfeksiyon riski artmaktadır çünkü S.pneumoniae’ya ve H.influenza’ya karşı antikordarda ciddi düşüklük vardır. HKHN 100.günden sonra sadece kronik GVHH olan ve buna karşı immün supresif tedavi alan hastalara pnömokok enfeksiyonlarına karşı antibakteriyel profilaksi önerilir. Oral penicilin profilaksi de ilk tercih edilen ajandır (56). Lokal pnömokok direncine göre değişebilir. En uygun yöntem ise uygun zamanda aşılama. Ancak GVHH olan, streoid kullanan hastalarda antikor yanıtı 6. aydan önce kötüdür.

HKHN ve GVHH sonrası dolaşım yolu enfeksiyonlarının en sık sebebi santral venöz kateterlerdir (52). Bu enfeksiyonları önlemek için el hijyeni, takılma esnasında tam bariyer önlemleri, takılan bölgenin klorheksidin ile temizliği, femoral kateterden kaçınılması ve kullanılmayan kateterlerin çekilmesi gibi önlemler alınabilir.

2.3.4 Mikobakteriyel Enfeksiyonlar

Allojenik HKHN sonrası tüberküloz insidansı %1,6 dır. Tanı koymak zordur ve ilk semptomlardan tanıya kadar geçen süre özellikle steroid kullanan hastalarda uzundur. Mikobakteriel infeksiyonlar, nütropeniden çok T hücre ve monositer seri ile ilişkilidir. Allojenik HKHN sonrası 56–284. gün arası herhangi bir dönem gelişebilir. Profilaksiye ilaç etkileşimleri ve hepatotoksisite nedeniyle önerilmemektedir (57). Erken reaktivasyonu saptayabilmek için yakın takip en uygun yaklaşımdır.

2.3.5 Fungal Enfeksiyonlar

İnvazif mantar infeksiyonları HKHN sonrası morbitide ve mortalitenin en önemli nedenidir. Günümüzde HKHN sonrası infeksiyon ilişkili ölümlerin başlarında aspergillus (%0–20) gelmektedir. Yakın dönemde aspergillus olmayan farklı mantar türleri (zygomycetes, fusarium, scedosporium) de artmaya başlamıştır. HKHN sonrası anti fungal profilaksi tablo-4'de verilmiştir. Erken dönemde öneri flukonazol 200 mg/gün şeklindedir. AHKHN'de hazırlık rejimi ile başlanır. Nakil sonrası 75. güne kadar devam edilir. Flukonazol ile candida enfeksiyonları büyük ölçüde önlenilebilir. Ancak flukonazol Candida kruzei ve Candida glabrata ile küf mantarları üzerinde etkili değildir. Özellikle aspergillus karşı vorikonazol, flukonazole tercih edilebilir ancak henüz öneriler arasına girmemiştir (58). Engrafman sonrası geç dönemde GVHH varlığında posakonazol profilaksisi flukonazol ve itrakonazolden üstün bulunmuştur. Posakonazol AHKHN, AML ve MDS tedavisinde A düzeyi kanıtı sahipken diğer antifungallerden sadece itrakonazol bu hastalıklarda B1 düzeyinde kanıtı sahiptir (59).

Tablo 4: HKHN'de güncel antifungalprofilaksi önerileri (58)

Klinik durum	Önerilen profilaksi	Alternatif
Otolog HKHN	Flukonazol 200–400 mg/gün. Yüksek doz tedaviyle birlikte başlanır, nötropeniden çıkana kadar devam edilir. Mukozit riski yoksa verilmeyebilir	
Standart allojenik HKHN; kardeşten, HLA tam uyumlu ve PHKHN	Flukonazol 400 mg/gün oral, nakil sonrası 75. güne kadar	
Yüksek riskli allojenik HKHN; kordon kanı, akraba dışı kemik iliği nakli veya olası gecikmiş engrafman	Posakonazol sol. 200 mg günde 3 defa hazırlık rejimi ile başlanır, nötropeniden çıkan kadar kullanılır.	Itrakonazol 200 mg oral günde 2 defa veya flukonazol 400 mg/gün
Allojenik HKHN; 2–4. derece GVHH veya kronik yaygın GVHH	Posakonazol sol. Günde 3 defa GVHH başlangıcı sonrası 112. güne kadar veya GVHH düzeline kadar devam edilir.	Itrakonazol 200 mg günde 2 defa oral

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (İDSA)'nın 2010 yılında yayınlanan nötropenik ateşli hastalarda antimikrobiyal tedavi kılavuzuna göre antifungal profilaksi 4 başlıkta toplanmıştır;

- Candida enfeksiyonlarına yönelik profilaksi; AHKHN yapılan hastalara veya akut lösemiler için remisyon indüksiyon ve salvage (kurtama) kemoterapisi alan

hastalara önerilmektedir. İtrakonazol, flukonazol, posakonazol, micafungin ve kasopfungin kullanılabilir.

- Aspergillus enfeksiyonlarına karşı posakonazol ile profilaksi; 13 yaşından daha büyük AML/MDS nedeniyle intensif kemoterapi alan ve profilaksi verilmediğinde invazif aspergillus enfeksiyonu geçirme olasılığı yüksek olan hastalara önerilir.
- Aspergillus enfeksiyonlara karşı profilaksi AHKHN ve OHKHN yapılan hastalarda etkili bulunmamıştır. 2 haftadan daha uzun süre nötropenik kalacak, daha önceden invazif aspergillus enfeksiyonu geçiren hastalara verilebilir.
- Yedi günden daha kısa süre nötropenik kalması öngörülen hastalara profilaksi önerilmez (59).

2.3.6 Viral İnfeksiyonlar

HKHN sonrası T lenfositlerin sayı ve fonksiyonlarında azalma olması sebebiyle viral enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Latent bir virusun reaktivasyonu veya doğrudan bulaş şeklinde olabilir. Reaktivasyon zamanları ortalama; HSV ve HHV için 1.ay, CMV için 2–3. aylar, EBV için 3.ay, VZV için 5. aydır(60) .

Tablo 5: HKHN'de güncel antiviral profilaksi önerileri(60)

Yüksek doz	Asiklovir 10–12 mg/kg iv 8 saatte bir veya Asiklovir 18 mg/kg(pediyatrik) oral günde 5 defa veya Asiklovir 400 mg/ml süsp. oral günde 2 defa
Düşük doz	Asiklovir 5 mg/kg 12 saate bir veya Asiklovir 9 mg/kg(pediyatrik) oral günde 2 defa veya Asiklovir 400 mg/ml süsp. oral günde 2 defa

2.3.6.1 Herpes simpleks virusu

Erken dönemde reaktive olurken etkin profilaksi kullanımı nedeniyle geç döneme ve profilaksinin kesildiği döneme kaymıştır. Ancak bununla birlikte asiklovir dirençli suşlar da ortaya çıkmıştır. HSV nedeniyle oluşan mukozal hasar gram (+) bakteriler ve candida için giriş yolu oluşturur. Transplant sonrası erken dönemde reaktivasyon riskini azaltmak için tüm HSV sero (+) HKHN alıcılarına hazırlama rejimi ile başlanıp engrafmana veya oral mukozit düzelineye kadar asiklovir profilaksisi 30. güne kadar

önerilir (60). Düşük dozda profilaksi yapıldığında direnç daha hızlı gelişebildiği için uzun süreli kullanımlarda yüksek doz profilaksi önerilir (Tablo 5).

2.3.6.2 Varisella zoster virusu

Primer hastalık varisella nadir görülür ve daha önce karşılaşmamış hastalarda görülür; genellikle reaktivasyon ile ortaya çıkar (herpes zoster). Viral pnömoni, fulminant hepatit, ensefalit, yaygın damar içi pıhtılaşma yapabilir. Lokalize herpes zoster en sık görülen formudur. HKHN alıcılarında hastalığı önlemek için transplant sonrası uzun süreli asiklovir önerilmektedir. Kronik GVHH olan ve bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alanlarda uzun süre asiklovir profilaksisi önerilir (61).

2.3.6.3 Sitomegalovirus

Pnömoni, hepatit, gastroenterit, retinit, ensefalit olarak karşımıza çıkar. Risk faktörleri seronegatif alıcı, GVHH için steroid kullanımı, HLA uyumsuz veya akraba dışı vericiden nakil yapılmasıdır. Erişkinlerde seropozitif kök hücre alıcıları ülkemizde büyük çoğunluğu oluşturmaktadır ve nakil sonrası endojen reaktivasyon en sık görülen durumdur. Bu nedenle CMV seronegatif alıcılara mümkünse seronegatif vericiden nakil yapılmalıdır. Profilakside gansiklovir önerilir ancak infeksiyonu azaltmasına rağmen sağ kalım üzerine etkisi yoktur. Bu yüzden preempitif tedavi önerilmektedir. Viremi takibinde ise tüm HKHN olan hastalarda +60. güne kadar eğer CMV seropozitif allojenik HKHN hastası ise +180.güne kadar haftada bir defa CMV PCR ile viral yük takip edilmelidir (62).

2.3.6.4 İnsan herpes virusu

Pnömoni, hepatit, cilt döküntüsü, engrafmanda gecikme, uzamış trombositopeni ve ensefalit yapabilir. Transplant sonrası erken dönemde asemptomatik hastaların bir kısmında HHV-6 tespit edilebilir ancak HHV-6 DNA'nın beyin omurilik sıvısında gösterilmesi ensefalit açısından değerli bir bulgudur. HHV-6 DNA PCR ile takip edildiğinde nakil sonrası 4. haftada en yüksek seviyeye gelmektedir. Reaktivasyonuna CMV de eşlik edilebilir. Cilt döküntüleri GVHH ile karışabilir (63).

2.3.6.5 Epstein Barr virusu

Post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) hayatı tehdit eden bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir ve sıklıkla EBV ile ilişkilidir. Özellikle hazırlık aşamasında ATG alan HLA uyumsuz AHKHN'inde risk artmaktadır. Erken PTLH 1 yıldan önce ortaya çıkmakta ve infeksiyöz mononükleozis benzeri sendrom olarak ortaya çıkar. Geç PTLH 1 yıl sonrası ortaya çıkar, sıklıkla EBV (-) olmakla birlikte poliklonal bir proliferasyon veya monoklonal tümör yakalanabilir. Yüksek riskli hastalarda EBV DNA takibi ve preemptif ritüksimab tedavisi etkili bulunmuştur (64).

2.3.6.6 Solunum virüsleri (RSV, Rhinovirus, Influenza, Parainfluenza)

Solunum virüsleri CMV pnömonisinden daha sık gözlenir. Respiratuvar sinsityal virus (RSV) pnömonisi mortalitesi %80'e varabilen ağır pnömonilere sebep olabilir. Preemptif aerosol ribavirin veya intravenöz immunglobulin ve intravenöz ribavirin veya RSV antikoru denenebilir. RSV'nin sık görüldüğü aylarda (kasım-nisan) aylık Palivizumab profilaksisi uygulayan merkezler de bulunmaktadır. Influenza A salgınlarında oseltamivir profilaktik kullanılabilir (60).

2.3.6.7 Adenoviruslar

Mukoza ve epitelyum hücrelerini infekte eder. Böbrek, mesane, karaciğer ve akciğerlerde enfeksiyon oluşabilir. Erişkinde hemorajik sistitin yanı sıra üst solunum yolu enfeksiyonu, enterit, pnömoni, fulminan hepatit yapabilir. Belirlenmiş profilaksi veya tedavi şekli bulunmamaktadır. Kendiliğinden iyileşme gerçekleşebilir. Preemptif tedavide cidofovir veya ribavirin kullanılabilir (65).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Pamukkale Üniveristesi (PAÜ)Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik iliği Nakli Ünitesinde yapıldı. Kök hücre nakli yapılan tüm hastaların retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hematoloji bilim dalımızın her hasta için tanısından itibaren hazırladığı hasta dosyaları incelendi.

3.1 Hastalar ve Yöntem

Ünitemizde nakil yapılan 73 hastanın dosyaları incelendi. Allojenik nakil yapılan 2 hasta ve 2011 öncesi nakil yapılan 7 hasta çalışma dışı bırakıldı. 2011 ve 2014 yılları arasında OKHN yapılan 64 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların primer hastalığı açısından ayırım yapılmadı. Çalışma kriterleri hasta dosyalarından edinilebilecek bilgilere göre düzenlendi. Hastalar antimikrobiyal profilaksi alan hastalar ve almayan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Profilaksi grubuna asiklovir 2x200 mg tablet, ciprofloksasin 2x500 mg tablet, flukonazol 2x100 mg tablet nakilin birinci günü başlanarak nakil sonrası 30. güne kadar devam edildi. Bu 2 grup arasında da engrafman süresi, febril nötropeni varlığı, antifungal kullanımı, mukozit varlığı, ateşli gün sayısı, antibiyoterapi kullanım gün sayısı, hastanede yatış gün sayısı açısından farklılık olup olmadığı incelendi. Tüm hastaların primer hastalıkları, önceden aldıkları kemoterapi sayısı, hazırlama rejimleri de incelendi.Hastalara verilen hazırlama rejimleri siklofosfamid, melfalan ve diğer olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların hazırlama rejimleri açısından heterojen dağılımda olduğu gözlemlendi.

3.2 Laboratuvar Testleri

Çalışmaya dâhil edilen tüm OKHN yapılan hastaların nakil öncesi hemogram değerleri, nakil sonrası günlük nötrofil, platelet, hgb değerleri, c-reaktif protein düzeyleri, ateş gelişmesi sonrası nötropenik ateş protokolüne göre alınan kan kültürleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların kanıtlanmış fungal enfeksiyon olarak kabul edilmesi için serum galaktomannan düzeyi, bilgisayarlı tomografide fungal enfeksiyon ile uyumlu görünüm ve kültürlerinde üreme olması pozitif bulgular olarak kabul edildi.

3.3 İstatiksel çalışma

Verilerin istatistik analizi için “Statistical Package for the Social Science” (SPSS10.0) programı kullanıldı. Değerler tanımlayıcı istatistik kullanılarak hesaplandı. Grup içi dağılımın normal olup olmadığının hesaplanmasında Shapirov testi kullanıldı. Dağılımın normal dağılıma uymadığı görüldü. Klinik ve biyokimyasal verilerin analizinde gruplar arası kıyaslamada nonparametrik testler (Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Ki Kare testi) kullanıldı. Korelasyonun saptanması için Spearman korrelasyon analizi kullanıldı. P değeri 0,05’ ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İkili gruplar arası kıyaslamada Bonferroni düzeltmesi yapıldı. P değeri 0,0083’ten küçük olduğunda istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.4 Etik Kurul onayı

Çalışmamız Pamukkale Üniveristesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 03.12.2013 tarihinde 60116787.020.50353 sayı numarası ile etik kurulu onayı almıştır.

4.BULGULAR

PAÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik iliği Nakli Ünitesinde OKHN yapılan 64 hasta çalışma kriterlerine göre incelendi. Hastaların medyan yaşı 56,5 (aralık 21,77) olarak hesaplandı. Bu 64 hastanın cinsiyetlere göre dağılımı 42 (%65,6)'si erkek, 22(%34,4)'si kadın şeklinde bulundu.

Primer hastalıklarına göre incelendiğinde 44 (%68,8) hastanın multipl myelom, 13(%20,3) hastanın non hodgkin lenfoma, 7 (%10,9) hastanın ise hodgkin lenfoma olduğu tespit edildi. Tablo 6 da demografik veriler belirtilmiştir.

Tablo 6: Tüm hastaların demografik verileri:

Hasta özellikleri	Veriler
Cinsiyet (sayı, %) Erkek Kadın	42(%65,6) 22(%34,4)
Yaş (medyan)	56,5 (aralık, 21-77)
Tanı (sayı, %) Multipl myelom Non-hodgkin lenfoma Hodgkin lenfoma	44(%68,8) 13(%20,3) 7(%10,9)
Primer hastalığın tedaviye yanıt durumu Tam remisyon Parsiyel remisyon Refrakter hastalık	50(%78,1) 11(17,2) 3(%4,7)

Çalışmaya alınan hastalar primer hastalıklarının durumuna göre incelendiklerinde; 50 (%78,1) hasta tam remisyon, 11(%17,2) hasta parsiyel remisyon, geriye kalan 3(%4,7) hasta ise refrakter hastalık olarak değerlendirildi.

Çalışma dahilinde hasta performanslarının sonuçlara etkilerini en aza indirilmesi amacıyla hastalar ECOG performans sınıflamasına göre incelendi. Hastaların 4(%6,3) tanesi ECOG 0, 42(%65,6) hasta ECOG 1, 16(%25) hasta ECOG 2, 2(%3,1) olarak değerlendirildi. Profilaksi alan ve almayan hasta gruplarında ECOG performans skoru açısından fark saptanmadı.

Çalışmanın temelini oluşturacak şekilde çalışmaya alınan 64 hasta antimikrobiyal profilaksi alanlar ve almayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Antimikrobiyal profilaksi alanlar 42(%65,6) iken, almayanlar 22(%34,4) hasta olarak saptandı. Bu iki grup hastanın demografik verileri Tablo 7 de gösterildi.

Tablo 7: Profilaksi Gruplarının Demografik Verileri

		Profilaksi	
		Var	Yok
Cinsiyet	Kadın	15(%35,7)	7(%31,8)
	Erkek	27(%64,3)	15(%68,2)

Hasta grupları FEN varlığına göre kıyaslandığında profilaksi alan hastalarda FEN 23 (%59) hastada gelişirken, profilaksi almayan 16(%76,0) hastada gelişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,259).

Hasta grupları mukozit varlığına göre kıyaslandığında profilaksi alan hastalarda mukozit 12 (%28,5) hastada gelişirken, profilaksi almayan 8(%36) hastada gelişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,729).

Hasta grupları antifungal kullanımına göre kıyaslandığında profilaksi alan hastalarda antifungal kullanımı 5(%11,9) hastada gelişirken, profilaksi almayan 5(%22,7) hastada

gelişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bahsi geçen veriler Tablo 8 de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 8: Profilaksi Gruplarının FEN, Mukozit, Antifungal Kullanımı Yönünden Karşılaştırması

	Antimikrobiyal profilaksi		P değeri
	Var	Yok	
Febril nötrope			
Var	23(%59)	16(%76)	P=0,259
Yok	19(%41)	6(%24)	
Mukozit			
Var	12(%28,5)	8(%36)	P=0,729
Yok	30(%71,5)	14(%64)	
Antifungal			
Var	5(%11,9)	5(%22,7)	P=0,292
Yok	37(%78,1)	17(%77,3)	
TOTAL	42(%100)	22(%100)	

$p>0,05$: istatistiksel olarak anlamlı değil

Kan, boğaz, balgam ve idrar kültürlerinde üreme olan hasta sayısı ve kanıtlanmış fungal enfeksiyon sayısı her iki grupta da 1 adet olması sebebiyle istatistiksel işleme alınmadan kayıp veri olarak kabul edildi.

Hasta gruplarının engrafman süreleri karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta ortalama engrafman süresi $9,2\pm 3,3$ gün iken, profilaksi almayan grupta bu süre $9,6\pm 1,8$ gün olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,152$).

Hasta gruplarının ateşli geçen gün sayıları karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta ortalama ateşli geçen gün sayısı $2,0\pm 2,3$ gün iken, profilaksi almayan grupta bu süre $2,7\pm 2,9$ gün olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,324$).

Hasta gruplarının antibiyoterapi kullanım gün sayıları karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta ortalama antibiyoterapi kullanım gün sayısı 7,6 ($\pm 6,1$)gün iken, profilaksi almayan grupta bu süre 12,7 \pm 11,1gün olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,144).

Hasta gruplarının hastanede yatış gün sayıları karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta ortalama hastanede yatış gün sayısı ortalama 19,2 \pm 4,2 iken, profilaksi almayan grupta bu süre ortalama 22,6 \pm 7,5 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tablo 9 da bu bilgiler karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Tablo 9: Profilaksi Gruplarının Engrafman Süreleri, Ab Kullanım Süreleri Ve Hastanede Yatış Günlerinin Karşılaştırılması

	Profilaksi verilen grup	Profilaksi verilmeyen grup	P değeri
Engrafman süresi	9,2 \pm 3,3	9,6 \pm 1,8	p=0,152
Ateşli Geçirilen Gün Sayısı	2,0 \pm 2,3	2,7 \pm 2,9	p=0,324
Ab Kullanım Gün Sayısı	7,6 \pm 6,1	12,7 \pm 11,1	p=0,124
Hastanede Yatış Gün Sayısı	19,2 \pm 4,2	22,6 \pm 7,5	p=0,080

p>0,05: istatiksel olarak anlamlı değil

TARTIŞMA

OHKHN yapılan tüm hastalara antimikrobiyal profilaksi verilmesi tartışmalı bir konudur (3,4). Günümüzde birçok hematolojik malignitenin tedavisinde altın standart yöntem olan OHKHN gelişmeye ve ilerlemeye devam etmektedir. Gerek aferez yöntemlerinde gelişmeler gerek hasta bakımı ve değerlendirmesinde gelişmeler ile nakil sonrası dönemde hastaneye yatış süreleri gittikçe kısalmaktadır. Hastaların engrafman sürelerinin de özellikle PHKHN yapılan hastalarda kısalması enfeksiyon görülme oranlarını düşürmektedir (50). Allojenik nakilden farklı olarak GVHH görülme riskinin de olmaması nedeniyle hastalar nakil sonrası ilerleyen dönemlerde de immunsupresif tedavi almamaktadır. Çoğu hasta çalışmamızda da belirtildiği gibi febril nütropeni atağı hafif geçirmektedir (2).

2010 yılında Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou ve arkadaşları tarafından yapılan faz 2 çalışmada hematolojik malignite nedeniyle yüksek doz kemoterapi alan ve OHKHN yapılan 157 hasta profilaktik antibiyotik alan ve almayan hastalar olmak üzere iki ayrı grupta incelenmiş. Profilaksi grubuna oral ciprofloksasin ve intravenöz vankomisin nütropeni geliştikten sonra 0. gün verilirken diğer gruba antibiyotik kullanılmamış. Hastalarda FEN gelişiminin ardından standart tedavilere geçilmiş ve profilaksiler durdurulmuş. Hastalar FEN gelişip gelişmemesine göre karşılaştırılmış. Profilaksi alan hastaların %56,2 'sinde nütropenik ateş gelişirken, profilaksi almayan %92,1 hastada nütropenik ateş gelişmiştir. Bu değerlere göre profilaktik antibiyotik kullanımı nütropenik ateş riskini azaltmaktadır. Diğer yandan profilaksi almayan hastalarda nütropeni gelişme süresi de daha kısa bulunmuştur. Profilaktik olarak ciprofloksasin ve intravenöz vankomisin alan hastalarda bakteriyemi %5,6 oranında görülürken profilaksi almayan grupta bu oran %35 saptanmıştır. İki grup arasında bakteriyemi riski anlamlı derecede farklı tesbit edilmiştir. Profilaksi alan hastalarda gram (-) bakterilere bağlı bakteriyemi izlenmezken, profilaksi almayan grupta 5 hastada gram (-) bakteriler kültürde üretilmiştir. Her iki grubun medyan hastanede yatış süresi 19 gün olarak hesaplanmıştır. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,46). Ortalama 5 yıllık sağ kalım profilaksi alan grupta %74, diğer grupta %64 bulunmuştur (p=0,22). Bu veriler ışığında oral ciprofloksasin ve intravenöz vankomisin profilaksisi alan hastalarda FEN geçirme sıklığı ve bakteriyemi riski azaldığı halde; hastanede yatış süreleri, toplam sağ kalım oranları, tüm sebeplere bağlı ölümlerde ve maliyet

hesaplamalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sebeple yapılan bu çalışma da bizim çalışmamıza benzer olarak OHKHN öncesi profilaktik antibiyotik kullanımını desteklememektedir, özellikle kısa engrafman süresi beklenen hastalarda hasta odaklı hareket edilmesi önerilmektedir (66).

2011 yılında Sohn ve arkadaşları tarafından Güney Kore de yapılan bir çalışmada ise OHKHN yapılan 232 hasta profilaksi alan ve almayan hastalar olmak üzere 2 grupta incelenmiş. 114 hastaya ciprofloksasin, flukonazol ve asiklovir profilaksisi nâkilin 0. gününden itibaren başlanırken 118 hastadan oluşan gruba profilaksi hiç verilmemiş. İki grup nötropeni süresi, febril ataklar açısından karşılaştırılmış. Profilaksi alan grupta 80 hastada (%70,2) febril atak görülürken, profilaksi almayan grupta 111 hastada (%94,1) febril atak görülmüştür ($p < 0,001$). Profilaksi alan grupta dökümente edilebilen enfeksiyon oranı %14 iken, profilaksi almayan grupta bu oran %17,5 olarak tespit edilmiştir. İntravenöz antibiyotik kullanım süreleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Profilaksi grubunda medyan FEN gelişme günü 6. gün (aralık 0-11 gün) iken, profilaksi almayan grupta 5. gün (aralık 0-12 gün) olarak tespit edilmiştir ($p=0,029$). Bu çalışmada profilaktik grupta özellikle nedeni bilinmeyen ateşin ve febril atakların istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada da dökümente edilebilen enfeksiyonlar açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın ortaya koyduğu profilaksi lehine farkın sadece antibiyotik kullanımı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Profilaksi alan grup ile profilaksi almayan grup arasında enfeksiyona bağlı mortalite, morbitide ve dökümente edilen enfeksiyonlar açısından herhangi bir farklılık tespit edilememiştir. Bu çalışmada bir başka önemli sonuç ise dirençli enfeksiyonun profilaksi grubunda daha sık bulunmasıdır (67). Günümüz enfeksiyon hastalıkları yönetiminin en önemli sorunlarından biri olan ilaç direncinin bu özellikli hastalarda karşımıza çıkması profilaksinin her hastaya kullanımını konusundaki soru işaretlerinden birisidir.

2005 yılında Solano ve arkadaşları tarafından yapılan 102 hastanın alındığı bir çalışmada, 51 OHKHN yapılan hematolojik maligniteli hastaya intravenöz piperasilin tazobaktam, 51 hastadan oluşan kontrol grubuna ise oral kinolon profilaksisi verilmiştir. Hastalar FEN ve bakteriyemi gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Profilaksi olarak piperacilin tazobaktam alan grup daha üstün bulunmuştur. Kinolon alan grupta %60 hastada 5 günden önce FEN görülürken, intravenöz piperasilin tazobaktam alan grupta %52 oranında görülmüştür ($p=0,08$). Benzer şekilde kinolon alan grupta ateşli gün

sayısı 5 gün olurken çalışma grubunda 4 gün olarak tespit edilmiştir (p=0,04). Dökümente edilmiş enfeksiyon etkenlerinde veya enfeksiyon odağında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastanede yatış süreleri kontrol grubunda 25 gün, çalışma grubunda ise 23 gün bulunmuştur (p=0,2). Bu çalışmanın bizim çalışmamıza göre temel farkı daha küçük, seçilmiş risk altında olan gruba oral kinolon yerine intravenöz piperacilin tazobaktam önermesidir. Çalışmada belirtildiği gibi ilaç direnci ve toksisite nedeniyle her OHKHN olan hastaya profilaksi önerilmemektedir. Profilaksi verilmesi planlanan risk gruplarında olan hastalara en sık önerilen antibakteriyel profilaksi olan oral kinolon yerine uygulanabilecek intravenöz profilaksi seçeneği sunulmaktadır (68).

2012 yılında Wolska A. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; OHKHN yapılan 104 hasta oral ciprofloksasin profilaksisi alan ve profilaksi verilmeyen 2 grup halinde retrospektif olarak incelenmiştir. 2005 ve 2008 yılında OHKHN yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. İkibinyedi yılı ve öncesinde nakil yapılan hastalara profilaksi verilmediği için bu 54 hasta kontrol grubu olarak alınırken, 2007 sonrası nakil yapılan ve oral ciprofloksasin alan 50 hasta çalışma grubu olarak seçilmiştir. Profilaksi verilen 50 hastanın %70'inde FEN gelişirken, profilaksi verilmeyen 54 hastanın %85'inde FEN gelişmiştir (p=0,14). Profilaksi grubunda 5 hastada, profilaksi verilmeyen grupta ise 9 hastada kültürde üreme olmuştur (p=0,39). Ateşli geçirilen gün sayısı her iki grupta da 2 (aralık 1-8) olarak tespit edilmiştir (p=0,75). FEN gelişen hastaların intravenöz antibiyotiğe verdiği cevap incelendiğinde ise; profilaksi grubunda %80, profilaksi verilmeyen grupta %94 oranında cevap verdikleri tespit edilmiş, her iki grupta istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0,78). Buna rağmen intravenöz antibiyotik kullanım günü; profilaksi grubunda 10 (5-28) gün iken profilaksi verilmeyen grupta 12 (5-32) gün bulunmuştur (p=0,01). Her iki grup hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur (p=0,28). Çalışmanın sonucunda antibiyotik kullanım gününün kısa bulunmasının antibiyotik direnci gelişmesi açısından avantajlı olarak görülebileceği ancak hastanede yatış süresine ve maliyetler üzerine etkisi olmadığı ortaya konmuştur (69).

2011 yılında Vehreschild ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmada ise OHKHN yapılan hastalarda oral moksifloksasin profilaksisinin etkinlik ve güvenliliği araştırılmıştır. Çalışma grubundaki 34 hastaya oral 400 mg moksifloksasin verilirken, kontrol grubunda 32 hastaya plasebo verilmiştir. Moksifloksasin verilen hastaların 22 (%64,7)'sinde FEN gelişirken, plasebo grubunda 24 (%75) hastada FEN gelişmiş ve

FEN gelişimi açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubunda 3 (%8,8) hastada bakteriyemi gelişirken, kontrol grubunda 9 (%28,1) hastada kan kültüründe üreme tespit edilmiştir ($p=0,042$). Ortalama tedavi süreleri çalışma grubunda 10,2 iken kontrol grubunda 9,2 bulunmuştur ($p>0,05$). Her iki grupta gelişen ciddi yan etki oranları benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Çalışma sonucunda moksifloksasin profilaksisinin kontrol grubuna göre bakteriyemi riskini azalttığı ortaya konulurken hastanede yatış süreleri ve FEN gelişme oranlarında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmanın profilaksi verilecek hastalarda tercih edilecek kinolon grubu antibiyotiği belirleme yönünden katkı sağlayabileceği ancak daha büyük hasta gruplarını içine alan çalışmaların gerektiği belirtilmiştir (70).

Çalışmamızda antimikrobiyal profilaksi verilen hastalar ile profilaksi verilmeyen hastalar karşılaştırıldığında febril nütropeni gelişmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki hasta grubunda da FEN benzer oranda görülmektedir. Çalışmamızın bu sonucu; antimikrobiyal profilaksi kullanımının FEN üzerinde etkisi olmadığı lehinedir. FEN riskini azaltmaması profilaksi önerilmemesini destekleyen bir bulgu olarak kullanılabilir. Fakat çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının nisbeten az ve gerek hastalık gerekse kullanılan hazırlık rejimleri açısından homojen olmaması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Antibakteriyel profilaksi konusunda ise en çok dikkat edilmesi gereken hususlar ilaç toksisitesi ve ilaç direncidir. Bu nedenle yapılan çoğu çalışmada her OHKHN yapılan hastaya profilaksi önerilmemiştir. Kullanılan hastalarda ise toksisite ve direnç gözlenmiştir. Mukozal bariyer hasarı olan, nakil öncesi ateş yükseklikleri olan hastalarda, üst solunum yolu enfeksiyonu olanlarda kullanılması daha uygun görülmüştür.

2007 yılında Pagano ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada 11 transplant merkezinden OHKHN ve AHKHN yapılan 3228 hasta fungal enfeksiyon oranları açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. AHKHN yapılan 1249 hastadan 98'inde invaziv fungal enfeksiyon tespit edilirken; OKHN yapılan 1979 hastadan 21'inde fungal enfeksiyon gözlenmiştir. Allojenik nakillerde fungal enfeksiyonlarda mortalite yüzdesi %5,9 iken otolog nakillerde bu oran %0,49 tespit edilmiştir ($p<0,001$). Her iki nakil

grubunda da aspergillus enfeksiyonuna bağlı mortalite diğer mantar enfeksiyonlarına oranla yüksek bulunmuştur. Ancak OHKHN nakli için fungal enfeksiyonlara bağlı mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında OHKHN yapılan hastalarda fungal enfeksiyonun mortalite ve morbiditesinin düşük olması sebebiyle bu hastalarda toksisite ve ilaç etkileşim riskleri göz önünde bulundurularak profilaksi önerilmemektedir (71). Bizim çalışmamızda da incelenen hastalarımızda kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon sadece 2 hasada tespit edilmiştir.

Rotstein ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılan bir çalışmada AML, ALL vb. maligniteler nedeniyle yüksek doz kemoterapi alan hastalar ve OHKHN yapılan hematolojik maligniteli hastalarda profilaktik oral flukonazol verilmesinin fungal enfeksiyon gelişmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada 141 hastadan oluşan çalışma grubuna oral flukonazol verilirken, 131 hastadan oluşan kontrol grubuna plasebo verilmiş. Plasebo grubunda 22 (%17) hastada invaziv fungal enfeksiyon gelişirken, çalışma grubunda 4 (%3) hastada fungal enfeksiyon gelişmiştir ($p=0,003$). Bu çalışmada OHKHN yapılan hastalar kendi aralarında G-CSF alan ve almayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. G-CSF almayan OHKHN yapılan hasta grubunda invaziv fungal enfeksiyon gelişme oranları, yüksek doz kemoterapi alan hastalarla benzer olurken; G-CSF alan OHKHN yapılan hastalarda plasebo ve flukonazol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Oral flukonazol profilaksisinin G-CSF kullanılan OHKHN hastalarında invaziv fungal enfeksiyon riskine etki etmediği tespit edilmiştir ($p=0,16$). Bu çalışma özellikle fungal enfeksiyon riski açısından nötropenik hastalar ile OHKHN yapılan hastaların farklı değerlendirilmesi gerektiğini bize göstermiştir (72).

2011 yılında Alison ve arkadaşları tarafından yayınlanan nötropenik hastalarda antimikrobiyal ajanların kullanımı ile alakalı IDSA 2010 kılavuzunda OHKHN nakli yapılan hastalarda fungal profilaksi kullanımı önerilmemiştir. Bu kılavuzda daha önceden fungal enfeksiyon geçiren hastalar gibi risk grubu hastalara profilaksi verilmesi önerilmiş, hasta odaklı yaklaşımın daha doğru olacağı belirtilmiştir (59).

Çalışmamızda hasta sayılarının kısıtlı olması nedeniyle fungal enfeksiyon gözükmemiş olabileceği düşünülebilir ancak literatürdeki çoğu çalışmada OHKHN sonrası fungal enfeksiyon çok düşük oranlarda gözükmektedir. Bu hastaların hastanede yatış

sürelerinin AHKHN'e göre kısa olması, hastane koşullarının iyileşmesi, nakil sonrası dönemde GVHH gelişmediği için immunsupresif tedavi kullanılmaması bu durumun temel nedenidir. Bizim çalışmamızda antifungal tedavi daha önce fungal enfeksiyon geçiren ve ateş yükseklikleri 5 günden uzun süren 10 hastaya başlanmıştır. Ancak bu hastalar da dahil radyolojik ve laboratuvar olarak kanıtlanmış fungal enfeksiyon sayısı 2 hasta ile sınırlı kalmıştır. Mortalitenin çok düşük olması sebebiyle antifungal profilaksi OHKHN için şart değildir. Hastanın önceki kemoterapilerinde kanıtlanmış fungal enfeksiyon geçirmesi, nötropeni döneminde fungal enfeksiyon riskini artıran bir faktördür. Bizim çalışmamızda da kanıtlanmış fungal enfeksiyonu olan iki hastamızın önceki kemoterapilerinde fungal enfeksiyon geçiren hastalar olması bu durumu desteklemektedir. Bu risk grubundaki hastalarda hekim tercihine bağlı olarak profilaksi kullanılabilir.

2007 yılında Avery ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise CMV profilaksisinin sınırları belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre profilaksi AHKHN yapılan hastalarda, HLA tam uyumlu akraba dışı nakillerde anti-timosit kullanımı nedeniyle ve uzun süreli steroid kullanımında profilaksi önerilmektedir. OHKHN de ise profilaksi önerilmemektedir (73).

2009 yılında Yahav ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli ve HKHN yapılan hastalarda antiviral profilaksi konusunda yapılan çalışmaların derlemesi ve meta analizi yapılmıştır. Bu derlemede HKHN yapılan hastalarda anti viral profilaksi ile plasebo gruplarının karşılaştırıldığı 9 çalışma incelenmiştir. Bu 9 çalışmanın 1 tanesi sadece OHKHN yapılan hastaları içerirken, 3 çalışmada ise %20 den daha az OHKHN yapılan hasta içermektedir. Bu çalışmalarda plaseboya karşılaştırma olarak asiklovir tercih edilmiştir. Antiviral profilaksi plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite üzerinde asiklovir lehine anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,66-0,98$). HSV ve CMV enfeksiyonlarının geçirilme oranında ise profilaksi gruplarında anlamlı düşüş izlenmiştir ($p=0,016$). Toksikite ve sensivite oranları ise çalışmalarda benzer bulunmuştur. AHKHN yapılan çalışmalarda ise mortalite üzerine anlamlı farklılıklar izlenmiştir. Bu derlemede çıkan sonuç anti viral profilaksinin OHKHN yapılan hastalarda hastalık görülme oranlarını düşürdüğü halde mortalite üzerine etkisinin olmadığı yönünde olmuştur (74).

Dignani ve arkadaşları tarafından 2002 yılında OHKHN yapılan hastaların dahil olduğu bir çalışmada; asiklovir profilaksisi alan hastalar, valasiklovir tedavisi alan hastalar, profilaksi almayan hastalar ile retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Valasiklovir grubuna 108 hasta alınmış venakilden 3 gün önceden başlamak üzere günde 2 defa 500 mg valasiklovir tablet verilmiştir. Toksikite veya enfeksiyon nedeniyle ilaç değiştirilmesi gerekmediği sürece nakil sonrası 30. güne kadar devam edilmiştir. Asiklovir profilaksisi verilen gruba 43 hasta profilaksi verilmeyen hasta grubuna ise 38 hasta alınmıştır. Asiklovir profilaksisi grubunda, hastalara günde 2 kez intravenöz asiklovir 5 mg/kg verilmiştir.. Valasiklovir grubunda medyan profilaksi verilme süresi 14 (aralık, 1-26) gün tespit edilmiştir. Hastaların %40'ında oral veya genital ülser gelişmiş, kültürleri alınmıştır. Asiklovir grubunda medyan profilaksi verilme süresi 15 (aralık, 7-38) gün tespit edilirken, hastaların %12'sinde oral veya genital ülser gelişmiştir. Profilaksi verilmeyen hasta grubunda ise %60 oranında ülser tespit edilmiştir. HSV reaktivasyonu profilaksi verilmeyen grupta 17 (%45) hasta iken diğer gruplarda %2-2,7 oranında görülmüştür. HSV kültür pozitifliği de sadece 14 hasta ile profilaksi verilmeyen grupta görülmüştür. Çalışma sonuçlarında enfeksiyona bağlı mortalitede anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Valasiklovir profilaksisi verilen grupla asiklovir verilen grup arasında etkinlik açısından anlamlı farklılık yokken; maliyet açısından valasiklovir grubu daha avantajlı bulunmuştur. Çalışmanın intravenöz asiklovir ile yapılması, retrospektif olması kısıtlayıcı yönleri olarak belirtilmiştir (75).

Antiviral profilaksi önceki kemoterapilerinde zona geçiren, viral enfeksiyon öyküsü olan, seropozitif hasta gruplarında önerilmektedir. Kullanılacak antiviral ajanın seçiminde toksisite yanı sıra maliyet hesaplamalarının da göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir(75). Yapılan çalışmalarda OHKHN yapılan hastalarda antiviral profilaksinin mortalite üzerine etkisi olduğu gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da profilaksi lehine istatistiksel anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir(75).

2001 yılında Krüger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise çeşitli transplant merkezlerinden derlenen bilgiler ile AHKHN ve OHKHN sonrası gelişen enfeksiyonlara karşı protokol geliştirilmeye çalışılmıştır. Çalışma kapsamında 180 nakil merkezinden bilgi toplanmış ve bu nakil merkezlerinden 128 tanesinde hem OHKHN hem de AHKHN yapıldığı, 48 merkezde ise sadece OHKHN yapıldığı öğrenilmiştir. Merkezlerde uygulanan profilaksiler kullanılan yöntemlere göre farklılık gösterse de;

TMP/SMZ, oral kinolon grubu antibiyotik, flukonazol ve asiklovir profilaksilerinin yaygın olarak kullanıldığı anlaşılmıştır. Bu çalışmadan derlenen bilgilerde allojenik nakil ile otolog nakil profilaksi yaklaşımının farklı olması gerektiği belirtilmiştir. AHKHN yapılan hastalarda profilaksi mutlak şartta önerilirken OHKHN yapılan hastalarda ise hasta bazlı ölçümlerle profilaksinin özelleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (76).

Çalışmamızda her iki grupta engrafman süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Engrafman süresi HKHN sonrası enfeksiyonlara etki eden en önemli parametrelerden biridir. Hastaların nütropeni süresi uzadıkça fırsatçı enfeksiyon geçirme ihtimalleri ve FEN oranları artmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda elde edilen diğer önemli bir sonucunda profilaksi kullanımını desteklemediği görülmüştür.

Engrafman süreleri yanı sıra ateşli geçirilen gün sayısında, antibiyoterapi kullanım gün sayısında ve hastanede yatış süresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Periferik kan kaynaklı nakillerin artması ile hastanede yatış süreleri anlamlı oranda kısalmıştır. Hastanede yatış süresini uzatan faktörlerin başında engrafman süresi ve enfeksiyonlar gelmektedir. Hasta morbiditesinin önemli bir göstergesi olarak kullanılabilen bir parametredir. Bu bulgular daha önceki antimikrobiyal profilaksi ile ilgili çalışmalarda kullanılmayan parametrelerle ilgili sonuçları göstermektedir.

SONUÇ

Literatür bilgileri incelendiğinde AHKHN yapılan hastalarla ilgili antimikrobiyal profilaksi ile ilgili konsensus sağlanmışken, OHKHN yapılan hastalar ile ilgili veriler çeşitlidir. Antifungal profilaksi OHKHN’de rutin kullanımda önerilmemektedir. Çalışmamızda her iki hasta grubunda fungal enfeksiyon düşük oranlarda gözlenmiştir. Sadece önceden fungal enfeksiyon geçirmiş, risk grubunda olan hastalara antifungal profilaksi verilmelidir. Antibakteriyel profilaksi ise çoğu çalışmada OHKHN yapılan hastalara önerilmemektedir. Bizim çalışmamızda antibakteriyel profilaksinin FEN gelişme sıklığına etkisi olmadığı gösterilmiştir. İncelenen çoğu çalışmada antibakteriyel profilaksi FEN gelişme sıklığından bağımsız olarak mortalite oranları üzerine değişiklik yapmamaktadır. Benzer şekilde antiviral profilaksi kullanımının da mortalite ve maliyet oranları üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

Çalışmamız, daha önce yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında OHKHN için antimikrobiyal profilaksi önerilmediği doğrultusunda çıkan sonuçlar ile paralel veriler elde edilmiştir. Günümüzde OHKHN birçok hematolojik malignitede en etkin tedavi yaklaşımıdır. Son dönemde özellikle aferez yöntemlerinin gelişmesi ile kök hücre kaynağında seçim periferik kan kaynaklı kök hücrelere dönmüştür. Bu seçim ile engrafman ve hastanede yatış süreleri kısalmıştır. Nötropeni sürelerinin kısalması ve hasta bakım şartlarının iyileşmesi nedeniyle FEN sıklığı azalmıştır. OHKHN yapılan hematolojik maligniteli hastaların önceden kullandıkları yoğun kemoterapiler de göz önüne alındığında ne kadar az ilaç kullanılırsa toksisite o derece azalacaktır. Bu bilgiler göz önüne alındığında OHKHN nakli yapılan hastalarda rutin kullanılan bir profilaksi yerine hasta bazlı seçimler daha mantıklı gözükmemektedir.

Çalışmamızın hasta sayısının 64 ile sınırlı olması, retrospektif bir çalışma olması kısıtlayıcı faktörleridir. Günümüzde OHKHN yapılan hastalarda rutin profilaksi kullanımı önerilmemektedir. Konu ile ilgili daha randomize-prospektif, yüksek hasta sayılı, maliyet-etkinlik oranlarını da göz önüne alantüm gruplarda farklı ilaçlar kullanarak uygun antifungal, antiviral ve antibakteriyel ilaçları karşılaştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Goldman L. A.D. ed. Cecil Medicine. 23 th ed. Hematopietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P.S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi 29:367
2. Sepkowitz KA. Antibiotic prophylaxis in patients receiving hematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant 29: 371
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 25(3):551–573
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34(6):730–751
5. Krüger WH, Hornung RJ, Hertenstein B, Kern WV, Kröger N, Ljungman P et al. European group for blood and marrow transplantation (2001) Practices of infectious disease prevention and management during hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the European group for blood and marrow transplantation. J Hematother Stem Cell Res 10(6):895–903
6. Yenerel M, Beşışık S, Budak Alpdoğan T, Sargın D, Tangün Y. Hematopietik Kök Hücre Kaynağı Olarak Çevre Kanında Kök Hücre İçeriğinin Belirlenmesi: Akım Sitometrisi İle Cd34+ Hematopietik Kök Hücre Sayımı. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 1999, Cilt 14, Sayı 2, Sayfa 088-092
7. Beksaç M, Çörtoğlu S, Kansu E, Öztürk M. Kök hücre araştırmalarında güncel kavramlar. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, 2004; sayı:7.
8. Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM, Hu WS. Culture systems for pluripotent stem cells. JBiosci Bioeng 2005;100,12–27.
9. Reubinoff, B.E. et al. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol, 2000. 18(4): p. 399–404.
10. Schofield R, The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. Blood Cells, 1987. 4.
11. Bellantuono I. Haemopoietic stem cells. Int J Biochem Cell Biol, 2004. 36(4): p. 607-20.

12. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Kene CD, Ortiz-GonzalezXR
Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002.
418(6893): p. 41–9.
13. Dedeepiya VD, Yellury YR, Jayakrishnan GA, Parthiban JKBC, Baskar S,
Manjunath SR, et al. Index of CD34+ Cells and Mononuclear Cells in the Bone
Marrow of Spinal Cord Injury Patients of Different Age Groups: A Comparative
Analysis. *Bone Marrow Res.* 2012: p. 787414.
14. Barrilleaux B, Phinney DG, Prockop DJ, O'Connor KC. Review: ex vivo
engineering of living tissues with adult stem cells. *Tissue Eng*, 2006. 12(11): p.
3007–19.
15. Kuby J, *Immunology. Cells and Organs of the immune system* (3rd edition), 1997:
p.47
16. Kessinger, A. and J.O. Armitage, Harvesting marrow for autologous transplantation
from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 1987. 2(1): p. 15–8.
17. Karakuş S, Kateterle kan ürünü dışındaki tedavi uygulamaları, in *Türk Hematoloji
Derneği-Hematoloji Pratiğinde Uygulamalı Kateterizasyon Kursu*. 2006.
18. Vellenga E. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients
undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous
bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or
Hodgkin's disease. A prospective randomised trial *Eur J Cancer*. 2001
Sep;37(14):1781–9
19. Stanevsky A, Goldstein G, Nagler A. Umbilical cord blood transplantation: pros,
cons and beyond. *Blood Rev*, 2009. 23(5): p. 199–204.
20. Broxmeyer HE, S.h.F. ed. *Cord blood hematopoietic cell transplantation*. 3 th
edition ed. *Textbook of Thomas 'hematopoiet ic cell transplantation*, ed. F.S. Blume
KG Appelbaum FR, 2004, Blackwell Publish: Massachusetts. 550–64.
21. Gotherstrom, C.Ringden O, Tammik C. Immunologic properties of human fetal
mesenchymal stem cells. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(1): p. 239–45
22. Thomas ED. A history of allogeneic hematopoietic cell transplantation. In
Thomas's Hemtopoetic Cell Transplantation, 4th Edition 2008. (Ed.s Appelbaum
FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG) pp3–7
23. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et al.
Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental
high dosage irradiation. *Rev Fr Etud Clin Biol*, 1959. 4(3): p. 226–38.

24. Thomas ED, H.L. Lochte jr, J.H. Cannon, O.D. Sahler, J.W. Ferrebee. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow in man. *J Clin Invest*, 38 (1959), pp. 1709–1716
25. Hillyer C.D., K.O. Tiegerman, W.M. Berkman. Increase in circulating colony-forming units granulocyte-macrophage during large-volume leukapheresis: Evaluation of a new cell separator. *Transfusion*, 31 (1991), pp. 327–332.
26. Kessinger A. , D.M. Smith, S.W. Strandford. Allogeneic transplantation of bloodderived, T-cell-depleted hemopoietic stemcells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transpl*, 4 (1989), pp. 643–646.
27. Lanier, L.L. Corrilis, B. and Philips, J.H, 1997. Arousal and inhibition of human NK cells. *Immunology Review*, 155, 145–154.
28. Siminovitch, L. E.A. McCulloch, and J.E. Till, The Distribution of Colony-Forming Cells among Spleen Colonies. *J Cell Physiol*, 1963. 62: p. 327–36.
29. Kolb JH, Mittermuller J, Clemm C, Ledderooe G, Brehm G, Heim M & Wilmans W. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*, 1990. 76(12): p. 2462–5.
30. Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1996. 95(2): p. 349–53.
31. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2004; 350:1287–1295
32. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25,2000.
33. Kessinger, A. and J.O. Armitage, Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 1987. 2(1): p. 15–8.
34. Gurman, G, Çelebi H, Üstün C, Arat M, İlhan O, Özcan M et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*, 1995. 15(3): p. 485–6.

35. Cashen A F, Lazarus H M, Devine S M. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF?. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 577–588.
36. Peled A, Petit I, Kollet O, Magid M, Ponomaryov T, Byk T, Nagler A, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science* 1999; 283: 845–848
37. Richman C M, Weiner R S, Yankee R A. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976; 47: 1031–1039.
38. Socinski M A, Cannistra S A, Elias A. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1: 1194–1198.
39. Lane T A, Law P, Maruyama M. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1995; 85: 275–282.
40. Nervi B, Link D C, DiPersio J F. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem* 2006; 99: 690–705.
41. Mohty, M, Duarte, R F et al. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 2011 25, 1-6 Macmillan Publishers Limited.
42. Inker C, Anderlini P, Herzig R, Christiansen N, Somlo G, Bensinger W et al. Recombinant human thrombopoietin augments mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 405–413.
43. JR. W. Overview of hematopoietic stem cell transplantation in Hematopoietic stem cell transplantation: A handbook for clinicians. 2009: Bethesda p. 1–8
44. Bolanos-Meade J, J.R. in Hematopoietic stem cell transplantation: A handbook for clinicians, G.D. Wingrad JR, Leather H, et al, Editor 2009: Bethesda, MD: AABB p. 51
45. Johan Aschan. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *British Medical Bulletin* 2006; 77,78:23–36
46. Meyers JD. (1986). Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 81.27–38.

47. Zander AR, JM Reuben, D Johnston, L Vellekoop, KA Dicke, JC Yau and EM Hersh. (1985). Immune recovery following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 40.177–183.
48. Guiot HF and FR van Furth. (1992). Selective decontamination in bone marrow transplant recipients. *Epidemiol Infect* 109:349–360.
49. Fielding AK. (1994). Prophylaxis against late infection following splenectomy and bone marrow transplant. *Blood Rev* 8.179–191.
50. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33.139–144.
51. Wingard JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999;1,3–20.
52. Boğa C. Risk and Epidemiology in Hematopoietic stem cell Transplant infections. In: Akan H, Boğa C, editors. *Infections in hematopoietic stem cell transplantaion.* Ankara: Bilimsel Tıp; 2005.p. 121–70
53. Çelebi H, Akan H, Akçağlayan H, Üstün C, Arat M. Febrile neutropenia in allogenic and autologous peripheral blod stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000;26.211–4
54. Cordonnier C. Infections after hematopoietic stem cell transplantation. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, editors. *The EBMT handbook,* 5th ed; 2008.p.199–217
55. Akan H, Koç H, Arslan O. Febril neutropenia in a bone marrow transplantation unit. *Int J Antimicrob Agents* 1997;8.127–30
56. Akan H, Bakanay M. Transplant İnfeksiyonları, Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği yayınları; 2011: s;37-38.
57. Arslan O, Gürman G, et al. Incidence of tuberculosis after bone marrow transplantation in a single center from Turkey. *Hematologia (Budap).* 1998;29.59–62
58. Slavin MA, Heath CH. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantatiion and haematological malignancy. *Intern MED j* 2008;38.468–76
59. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93.

60. Çetin M. Viral Diseases After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Akan H, Boğa C, editors. Ankara: Bilimsel Tıp; 2005.p.121–70
61. Akan H, Bakanay M. Transplant İnfeksiyonları, Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği yayınları; 2011: s;39-40.
62. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C. European Conference on Infections in Leukemia. Management of CMV, HHV–6, HHV–7 and kaposi-sarcoma herpesvirus(HHV–8) infections in patient with hematological malignancies and after SCT. *Bone marrow transplant* 2008;42.227–40.
63. Ogata M, Satou T. Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogenic stem cell transplation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41.279-85
64. Van Esser JW, Nesters HG. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituksimab in high-risk patients after allogenic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:4364-9.
65. Feuchtinger T, Lang P, Handgretinger R. Adenovirus infection after allogenic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2007;48.244-45.
66. Evangelos Eleutherakis-Papaiakovou, Evangelos Kostis Magda Migkou, Dimitrios Christoulas, Evangelos Terpos, Maria Gavriatopoulou et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial *Am. J. Hematol.* 85.863–867, 2010.
67. B. S. Sohn, D. H. Yoon. The role of prophylactic antimicrobials during autologous stem cell transplantation: a single-center experience. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31,1653–1661
68. Solano C, Gutierrez A, Martinez F, Gimeno C, Gomez C, Munoz I, et al. Prophylactic piperacillin–tazobactam in stem cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* (2005) 36, 59–65
69. Wolska A, Robak T Szmigielska-Kaplon A, Pluta A, Kopka P, Wierzbowska A. Ciprofloxacin prophylaxis for patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) – a single-center experience. *Advances in Medical Sciences* Vol: 57(1) 2012, pp 118-123.
70. J. Janne Vehreschild, Gregor Moritz. Efficacy and safety of moxifloxacin as antibacterial prophylaxis for patients receiving autologous haematopoietic stem cell

- transplantation: a randomised trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 39 (2012) 130– 134
71. L. Pagano, M. Caira, A. Nosari, M. T. Van Lint, A. Candoni, M. Offidani et al. Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B–2004 Study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45, 1161–70.
 72. Coleman Rotstein, Eric J. Randomized Placebo-Controlled Trial of Fluconazole Prophylaxis for Neutropenic Cancer Patients: Benefit Based on Purpose and Intensity of Cytotoxic Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 1999;28:331–40.
 73. Avery RK, Adal KA. A survey of allogeneic bone marrow transplant programs in the United States regarding cytomegalovirus prophylaxis and pre-emptive therapy pre-emptive therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:763–7.
 74. Dafna Yahav, Anat Gafter-Gvili, Eli Muchtar, Keren Skalsky, Galia Kariv, Moshe Yeshurun, Leonard Leibovici et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: Systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* 45 (2009) 3131 – 3148.
 75. MC Dignani, A Mykietiuk. Valacyclovir prophylaxis for the prevention of Herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2002) 29, 263–267.
 76. W.H. Krüger, R.J. Hornung. Practices of Infectious Disease Prevention and Management During Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal Of Hematotherapy & Stem Cell Research* (2001) 10:895–903.