

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN, HEMATOPOETİK
KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
ENFEKSİYONLAR VE ENFEKSİYON ETKENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. TUĞBA BARLAS**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ş. GÜLBİN AYGENCEL BIKMAZ

**ANKARA
AĞUSTOS 2019**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI HEMATOLOJİ
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN, HEMATOPOETİK
KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
ENFEKSİYONLAR VE ENFEKSİYON ETKENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. TUĞBA BARLAS**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ş. GÜLBİN AYGENCEL BIKMAZ

**ANKARA
AĞUSTOS 2019**

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Tuğba BARLAS
Baba Adı	Necip
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/18.11.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	14.08.2014/ 14/08
Mezun Olduğu Fakülte	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:-
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenlerinin araştırılması

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Tuğba Barlas'ın "Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenlerinin araştırılması" isimli tezi, komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ş. Gülbin AYGENCEL BIKMAZ



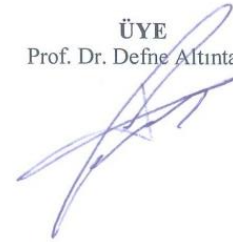
ÜYE

Doç.Dr. Melda TÜRKÖGLÜ



ÜYE

Prof. Dr. Defne Altıntaş



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik kariyeri, mesleğe olan özverisi ve kişiliği ile kendisine her anlamda hayranlık duyduğum ve örnek aldığım, uzmanlık tezimi oluşturmamda büyük ilgi, emek ve sabır gösteren, birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL'e,

Her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Turgay ARINSOY olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çok şey paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun bakım ve kök hücre nakil ünitesi arşivlerinin oluşmasına katkıda bulunan tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve her zaman yanımda olduklarını derinden hissettiğim aileme,

Bu yola çıktığımdan beri benimle olan, hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Dr. İrfan Şafak BARLAS ve doğduğu gün hayatımın dönüm noktası olan biricik oğluma,

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tuğba BARLAS

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Başlıca Kök Hücre Kaynakları.....	3
2.1.3. Başlıca Kök Hücre Nakli Tipleri ve Endikasyonları.....	5
2.1.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimleri	7
2.1.5. Engraftman Süreci	10
2.1.6. HKHN Öncesi Antimikrobiyal Profilaksi	10
2.1.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar	13
2.2. Enfeksiyonlarla İlişkili Genel Tanımlar	18
2.2.1. Ateş.....	18
2.2.2. Nötropeni, Febril Nötropeni	18
2.2.3. Febril Nötropenik Hastada Ateş Etiyolojisi	18
2.2.4. Enfeksiyon Gelişebilen Vücut Bölgeleri.....	19

2.2.5. Sepsis ve Septik Şok.....	20
2.2.6. Enfeksiyon Etkenleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hastaların Seçilmesi	27
3.2. Verilerin toplanması	27
3.3 Verilerin Analizi ve İstatistiksel Yöntem	30
4. BULGULAR	31
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	31
4.2. Ölen ve Sağkalan Hastaların Karşılaştırılması	44
4.3. YBÜ’de Yeni Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması	58
5.TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKLAR.....	85
8. ÖZET	93
9. SUMMARY	96
11.ÖZGEÇMİŞ.....	98

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AC	: Akciğer
ACCP	: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Derneği
AKHN	: Allojenik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfositik lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut myeloid lösemi
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARA-C	: Sitozin arabinozid
ARDS	: Akut respiratuar distress sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BCNU	: Karmustin
BK	: Beyaz küre
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BU	: Busulfan
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
CCNU	: Lomustin
CMV	: Sitomegalovirus
CsA	: Siklosporin-A
CRP	: C-reaktif protein
ÇOY	: Çoklu organ yetmezliği
D.bil	: Direkt bilirubin
dk	: Dakika
dL	: desilitre
DM	: Diyabetes mellitus
DTA	: Derin trakeal aspirasyon

E. coli	: <i>Escherichia coli</i>
EEG	: Elektroensefalografi
EKO	: Ekokardiyografi
ETA	: Endotrakeal aspirasyon
G-CSF	: Granülosit-koloni stimulan faktör
GGT	: Gamaglutamil transferaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj-koloni stimulan faktör
gr	: gram
GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
GVHH	: Graft versus host hastalığı
Hb	: Hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
HD	: Hemodiyaliz
HKHN	: Hematopoietik kök hücre nakli
HL	: Hodgkin lenfoma
HLA	: İnsan lökosit antijenleri
hsCRP	: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
HSV	: Herpes simpleks virus
HT	: Hipertansiyon
Htc	: Hematokrit
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
İKK	: İntrakraniyal kanama
İMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
K	: Potasyum
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KC	: Karaciğer
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri

KHN	: Kök hücre nakli
KİN	: Kemik iliği nakli
KİNÜ	: Kemik iliği nakil ünitesi
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KML	: Kronik myeloid lösemi
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kre	: Kreatinin
KŞ	: Kan şekeri
LDH	: Laktat dehidrogenaz
maks	: Maksimum
mcg	: mikrogram
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MEL	: Melfelan
mg	: miligram
min	: Minimum
MM	: Multiple myelom
mm	: milimetre
MMF	: Mikofenolat mofetil
mmHg	: Milimetre civa
MPH	: Myeloproliferatif hastalıklar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MV	: Mekanik ventilasyon
Na	: Sodyum
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
NİMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
OKHN	: Otolog kök hücre nakli
PaO₂/FiO₂	: Parsiyel oksijen basıncının oksijen fraksiyonuna oranı
PC	: <i>Pneumocystis jiroveci</i> (Pneumocystis carinii)

pCO2	: Parsiyel karbondioksit basıncı
pH	: Hidrojen gücü
PLT	: Platelet, trombosit
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PNH	: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
pO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PO4	: Fosfor
RCC	: Renal hücreli kanser
RRT	: Renal replasman tedavisi
SCCM	: Amerikan Yoğun Bakım Derneği
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SpO2	: Oksijen satürasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
SVO	: Serebrovasküler olay
SvO2	Santral venöz oksijen satürasyonu
SVVHD	: Sürekli veno-venöz hemodiyaliz
T.bil	: Total bilirubin
TBI	: Total vücut ışınlama
TMP	-SMX: Trimetoprim sülfametaksazol
TPN	: Total parenteral nütrisyon
USG	: Ultrasonografi
ÜA	: Ürik asit
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
VOH	: Hepatik veno-oklüzif hastalık
VZV	: Varicella zoster virus

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. YBÜ’de sağkalan ve ölen HKHN yapılan hastaların APACHE II, SOFA ve Glasgow koma skorlarının karşılaştırılması	51
Şekil 2. HKHN yapılan hastalarda YBÜ takiplerinde, ölen ve sağkalan hasta gruplarında yapılan görüntüleme işlemlerinin karşılaştırılması	53
Şekil 3. Yoğun bakımda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında yapılan görüntüleme işlemlerinin karşılaştırılması	65

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar.....	7
Tablo 2. HKHN sonrası en sık görülen enfeksiyon etkenleri.....	17
Tablo 3. SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) skoru.....	22
Tablo 4. Hızlı SOFA (qSOFA) skoru.....	22
Tablo 5. Nötropenik hastalarda sık karşılaşılan bakteriler	24
Tablo 6. HKHN yapılan ve YBÜ'ye kabul edilen hastaların demografik özellikleri ve nakil bilgileri.....	33
Tablo 7. HKHN yapılan hastaların YBÜ'ye kabulde bazı klinik özellikleri ve YBÜ'ye yatış nedenleri	35
Tablo 8. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye kabul öncesi görülen hazırlama rejimi ve süreç ile ilişkili komplikasyonlar ve immunsupresif tedaviler.....	37
Tablo 9. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye yatışta prognozu etkileyebilecek faktörler	38
Tablo 10. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'de kullanılan skorlama sistemleri	39
Tablo 11. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye yatışta görülen enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenlerinin dağılımı	40
Tablo 12. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye yatışta antimikrobiyal tedaviler.....	41
Tablo 13. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'deki takipleri sırasında gelişen enfeksiyon ile ilişkili olan veya olmayan komplikasyonlar	43
Tablo 14. YBÜ'de sağkalan ve ölen HKHN hastalarının karşılaştırılması.....	45

Tablo 15. HKHN yapılan hastaların YBÜ'ye kabulde hazırlama rejimi ve süreç ilişkili komplikasyonları ve immunsupresif tedavinin, sağkalan ve ölen hasta gruplarında karşılaştırılması	47
Tablo 16. HKHN yapılan hastaların YBÜ kabullerinde prognozu etkileyebileceği düşünülen faktörlerin sağkalan ve ölen hasta gruplarında karşılaştırılması.....	49
Tablo 17. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarında YBÜ'ye giriş ve çıkışta bakılan laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 18. YBÜ'de sağkalan ve ölen HKHN hastalarında RIFLE skoru karşılaştırılması	52
Tablo 19. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulde enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 20. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulde aldığı antimikrobiyal tedavilerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 21. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ takipleri sırasında gelişen enfeksiyon ilişkili ve enfeksiyon dışı komplikasyonların karşılaştırılması.....	56
Tablo 22. Logistik regresyon analizine göre HKHN hastalarında mortaliteye etkili bağımsız risk faktörleri.....	57
Tablo 23. HKHN yapılan YBÜ'de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması.....	59
Tablo 24. HKHN yapılan YBÜ'de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması.....	60
Tablo 25. HKHN yapılan YBÜ'de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda antimikrobiyal tedavinin karşılaştırılması.....	61

Tablo 26. Yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen HKHN hastalarında YBÜ'ye giriş ve çıkışta bakılan laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 27. HKHN yapılan YBÜ'de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda yatış APACHE II, giriş ve çıkış SOFA, giriş GKS, giriş ve çıkış RIFLE skorlarının karşılaştırılması.....	64
Tablo 28. HKHN yapılan YBÜ'de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda ortaya çıkan diğer komplikasyonların karşılaştırılması	66
Tablo 29. YBÜ'de enfeksiyon gelişimi ile bazı parametreler arasındaki bağlantının (korelasyonun) araştırılması	67

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) günümüzde bazı solid ve hematolojik maligniteler ile birçok doğumsal ve edinsel hematopoetik sistem hastalıklarına sahip hastalar için uygulanan bir tedavi yöntemidir. Otolog veya allogeneik olarak yapılabilen bu nakiller esnasında erken veya geç dönemde ciddi problemler ortaya çıkabilmektedir. Akut solunumsal sıkıntı sendromunun (ARDS) eşlik ettiği enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz orijinli pulmoner komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği, iskemi veya kanama tarzı serebrovasküler olaylar, toksik ensefalopatiler, sepsis/septik şok ve çoklu organ yetmezliği (ÇOY) bu grup hastalarda yoğun bakım desteğinin en fazla gerektiği klinik durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır [1,2]. Literatürde bu hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte ortalama %16 (%5- %55) civarındadır [3-10]. Altta yatan primer hastalık ve durumu, transplantasyon tipi, uygulanan hazırlık rejimi, daha önceden aldığı tedaviler, var olan ek komorbiditeler, venokluzif hastalık (VOH) veya graft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişimi ve uygulanan immunsupresif tedaviler yoğun bakım desteği gerektiren bu ciddi klinik tabloların nedenini oluşturmaktadır [1]. Bu tablolar içerisinde erken veya geç dönemde gelişen enfeksiyonlar en önemlilerinden biridir. Hastalar bu enfeksiyon dönemlerinde ciddi solunum yetmezlikleri, ciddi hemodinamik bozukluklar, sepsis/septik şok gibi hayatı tehdit eden tablolar ve çoklu organ yetmezlikleri ile yoğun bakım ünitelerine kabul edilmektedir [11,12].

Nakil sonrası erken engrafman döneminde, nötropeni ve mukozit enfeksiyon için önemli risk faktörleri iken; daha geç dönemlerde T-lenfosit aracılı bağışıklık ve opsonizasyon yetersizliği daha önemli hale gelmektedir. Nötropeni sırasında gelişen ateş ataklarının yaklaşık %40'ı enfeksiyon olarak tanımlanabilir olsa da, bağışıklık sistemi ciddi anlamda baskılanmış olan bu hastalarda uygun empirik antimikrobiyal tedavinin başlanması zorunludur [11,12]. Bunun için de olası enfeksiyon etkenlerinin, antibiyotik duyarlılıklarının ve genel eğilimlerinin bilinmesi kritik önem arz eder.

Literatürde hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda yoğun bakım endikasyonları ve prognostik faktörler hakkında geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur. Ancak erken ve geç dönemde nakil başarısını ve hastaların sağkalımını yakından etkileyen enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenleri hakkında çalışma eksikliği bulunmaktadır. Ülkemizde ise hem yatış endikasyonları hem de enfeksiyöz komplikasyonlar açısından çalışma eksiklikleri daha fazladır. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gerek yatışta gerekse yoğun bakım takipleri sırasında ortaya çıkan enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi ve antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulması uygun empirik tedavi seçimini yönlendirebilir. Böylece hematopoetik kök hücre nakillerinde enfeksiyonlara atfedilen morbidite ve mortalite oranı nispeten azaltılabilir.

Biz de bu amaçla oldukça aktif olarak hematopoetik kök hücre nakli yapılan merkezimizde enfeksiyon/enfeksiyonun eşlik ettiği komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakım ünitemize yatan veya ünitemizde yatarken enfeksiyon gelişen

hematopoetik kök hücre nakli hastalarını inceleyerek, kendimizin yerel bilgilerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Tanım

Kök hücreler, fonksiyonel olarak farklılaşmamış, uygun bir çevreye yerleştiğinde çoğalma, çok sayıda farklılaşmış yeni hücreler oluşturma, kendini yenileme ve idame ettirme, bir hasar oluştuğunda yeni bir dokuyu oluşturabilme yeteneğine sahip hücrelerdir [13].

Hematopoetik kök hücre nakli, hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla pluripotent (CD34+) kök hücrelerin, kişinin kendinden veya doku grubu uyumlu kişilerden toplanarak, uygun koşullarda alıcıya nakledilmesidir. HKHN kemik iliği ve/veya immun sistemi doğuştan veya kazanılmış olarak hasarlı, benign ya da malign birçok hastalıkta tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapinin başarısız olduğu durumlarda hayat kurtarıcı bir role sahip olabilmektedir [14].

2.1.2. Başlıca Kök Hücre Kaynakları

Nakledilecek kök hücrelerin kaynağı kemik iliği, periferik kan, umbilikal kord kanı, fetal hematopoetik sistem veya embriyo olabilir.

2.1.2.1. Kemik iliği

Kemik iliği, genel anestezi altında ameliyathane koşullarında (asepsi-antisepsi kurallarına uygun ortam) krista iliaka posterior, krista iliaka anterior ya da sternumdan; bu işleme uygun iğneler ile aspirasyon ile alınır. Alınan ilik uygun bir antiagregan ve elektrolit süspansiyonu içeren steril bir kaba konur, hücre süspansiyonu yağ, kemik ve hücre artıklarını uzaklaştırmak için steril filtrelerden geçirilir. Toplanan örneğin hacmi alıcının ağırlığına göre değişmekle beraber genellikle donör ağırlığına göre 10-20 ml/kg olarak alınır. Yeniden kan sisteminin yapılandırılabilmesi (engraftman) için gereken toplam çekirdekli hücre sayısı 2×10^8 /kg olarak hesaplanır [15].

Kemik iliği ile yapılan HKHN daha düşük oranda GVHH ile ilişkilidir. Otolog nakillerde kemik iliği toplanması günümüzde pek kullanılmamaktadır. Allogeneik nakillerde ise özellikle yaşlı ve GVHH gelişme riski yüksek hastalarda kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılabilir [16].

2.1.2.2. Periferik Kan

Periferik kandan kök hücrelerin toplanması, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörlerin etkisi ile kemik iliğinden periferik göç ettirilmesi (mobilizasyonu) sonrası lökoferez işleminin yapılmasıyla yapılır. Engraftman için gerekli çekirdekli hücre dozu 2×10^6 /kg' dır [15].

Periferik HKHN ve kemik iliğinden HKHN arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Toplanma biçimi, kök hücre ve T hücrelerinin hematopoetik hücre

yerleşimi, engraftman süreleri ve kronik GVHH insidansları bunlardan bazılarıdır. Periferik HKHN, kemik iliği nakline göre daha fazla kronik GVHH ve daha düşük nüks ile ilişkilidir. Periferik kandan kök hücre toplama işleminin ise genel anestezi gerektirmeyecek olması, işlem sonucunda daha fazla sayıda kök hücrenin toplanabilmesi ve engraftman süresinin daha kısa olması bazı avantajlarıdır [17-19] .

2.1.3. Başlıca Kök Hücre Nakli Tipleri ve Endikasyonları

2.1.3.1. Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN)

Hastanın kendi hematopoetik kök hücrelerinin toplanarak saklanması ve yüksek doz myeloablatif kemo/radyoterapi sonrası hastaya tekrar verilmesi olarak tanımlanmaktadır [20]. OKHN yapılmasındaki asıl hedef yüksek doz kemoradyoterapi verebilmektir ve özellikle yüksek doz kemoterapiye yanıt veren malignitelerde kullanılmaktadır. Bu myeloablatif hazırlık rejimi sonrası hematopoez otolog hematopoetik kök hücre desteği ile sağlanmaktadır [21].

OKHN'de kemik iliğinin hastalısız olması ya da az hastalık hücresi içerir olması gerekmektedir. Verici gerekmemesi en önemli avantajlarından. İleri yaşlarda da uygulanabilir ve GVHH görülmemektedir. Dezavantajı ise nükslerin daha sık gözlenmesidir [20-21].

2.1.3.2. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AKHN)

Vericiden alınan hematopoetik kök hücrelerin genetik olarak kendisinden farklı olan başka bir kişiye nakledilmesidir. Alıcı ve verici arasında HLA doku grubu uyumuna bakılır. Uyumda en önemli gen çiftleri HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR içeren lokuslardır. AKHN yapılırken tam uyumlu kardeş, akraba ya da akraba dışı verici aranır. Ancak tam uyumlu verici bulunamaması durumunda rejeksiyon ve GVHH riski göz önünde bulundurularak, tam uyumlu olmayan akraba verici seçilebilir [20].

Sağlıklı verici ile alıcının HLA tam uyumlu olması transplant başarısını artırır. AKHN'nin avantajı kök hücrelerin kemoterapiye maruz kalmamış olması, kök hücre ürünlerinin tümör içermiyor olması ve graft versus tümör etkisidir. AKHN'nin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. GVHH riski bulunması, uygun verici bulunmasının güçlüğü bunlardan bazılarıdır [22].

Singeneik HKHN: Özel bir nakil türüdür, tek yumurta ikizlerinde yapılmaktadır.

Hematopoetik kök hücrelerin klinikte uygulama alanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar

<u>Hastalık</u>	<u>Allogeneik</u>	<u>Otolog</u>
Akut lösemi (ALL/AML)	+	+
Kronik lösemi (KLL/KML)	+	-
Lenfoma (NHL/HL)	+	-
Multiple myelom (MM)	+	+
Myelodisplastik sendrom (MDS)	+	-
Myeloproliferatif sendromlar (MPS)	+	-
Aplastik anemi/ Fanconi anemisi	+	-
Orak hücreli anemi	+	-
Talasemi majör	+	-
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)	+	-
Radyasyon ile oluşan kemik iliği yetersizliği	+	-
Kalıtsal metabolik depo hastalıkları	+	-
Şiddetli kombine immün yetersizlik	+	-
Bazı otoimmün hastalıklar	-	+
Meme kanseri	-	+
Germ hücreli tümörler	-	+
Renal hücreli kanser (RCC)	-	+

2.1.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimleri

Otolog veya allogeneik HKHN öncesinde kemoterapi, radyoterapi , biyolojik tedavi ve bunların çeşitli kombinasyonlarının, antineoplastik veya immunsupresif ajan olarak kullanımı ‘hazırlama rejimi’ olarak adlandırılmaktadır [23].

Allogeneik HKHN’de temel prensip malign ya da fonksiyonu bozulmuş hücrelerden oluşan hematopoetik kök hücrelerin eradike edilerek yerine normal hematopoetik kök hücrelerin konulmasıdır. Aynı zamanda altta yatan primer hastalığın eradikasyonu da gerekmektedir. Bu amaçla hazırlama rejimleri kullanılmaktadır. Allogeneik HKHN’de hazırlama rejiminin bir diğer verilmiş amacı, vericiden toplanan kök hücrelerin alıcıdaki rezidüel immünolojik aktif hücreler (T ve NK hücreleri) tarafından yok edilmesini önleyecek immunsupresyonu sağlamaktır.

Otolog HKHN’de ise hastanın hematopoetik kök hücreleri normal kabul edilmektedir ve altta yatan hastalığı ortadan kaldırmak amacı ile yüksek doz kemoterapi kullanılmaktadır. Otolog HKHN’de hazırlama rejimleri, hastanın immun sisteminin kendini toparlayabilmesi için hematopoetik kök hücrelerin hastaya geri verilmesi esasına dayanmaktadır. Amaç altta yatan hastalığı ortadan kaldırmak olduğundan uygulanacak hazırlama rejimi de bu doğrultuda seçilmelidir [24].

Hematopoetik kök hücre nakli hazırlama rejiminde kullanılan alkilleyici kemoterapötik ajanlar; melfelan (MEL), busulfan (BU), tiotepa, siklofosamid ve ifosfamid olup , nitrozüreler; karmustin (BCNU), lomustin (CCNU)’dir. Sisplatin, karboplatin, mitoksantron, paklitaksel, sitozin arabinosid (ARA-C) diğer kemoterapötik ajanlardır. Sadece kemoterapi içeren hazırlama rejimlerinin yanında, özellikle santral sinir sistemi ya da testisler gibi lösemik hücre

infiltrasyonunun bulunabileceği yerlerin sterilize edilmesi hedeflendiği zaman tüm beden ışınlaması (TBI) da yapılabilmektedir [25,26].

Otolog HKHN olgularında hazırlama rejimi alta yatan hastalığa göre değişebilmekte iken, Allogeneik HKHN olgularında doza göre üç grupta toplanır;

1. *Myeloablatif hazırlama rejimleri*; konak immun sistemini baskılayarak, immun aracılı başarısızlığı ortadan kaldırır. Alta yatan primer hastalığı olabildiğince yok eder. Çoğunlukla siklofosfamid ile birlikte TBI kullanılır ya da busulfan yüksek dozda verilerek kemik iliği aplazisine yol açması hedeflenir.
2. *Nonmyeloablatif rejimler*; yaşlı hastalar, yoğun sitotoksik rejimlerin kontraendike olduğu hastalar ve ciddi komorbiditeleri olan hastalar için geliştirilmiştir. Bu rejim konak malign hücrelerini tamamen temizleyemez, hastalığı ortadan kaldırmak için graft-versus-tümör etkisini kullanır. Fludarabin ve/veya anti timosit globülin içeren, 2 Gy'den az dozda total vücut ışınlaması içeren hazırlık rejimleri nonmyeloablatif rejime örnektir.
3. *Azaltılmış dozda hazırlama rejimi*; myeloablatif ve nonmyeloablatif sınıfına girmeyen ara grup bir rejimdir. Verici kaynaklı hematopoezin başlaması, tümör yükünde kısmi azalma ve immunsupresyon hedeflenir. Uzayan sitopenilere neden olur ve HKH desteğine ihtiyaç duyar. Bu rejimler genellikle fludarabin ve orta doz melfelan veya busulfan kombinasyonu içerir [27].

2.1.5. Engraftman Süreci

Hazırlık rejiminin uygulanmasından sonraki birkaç gün ile bir hafta içerisinde sitopeniler gelişmeye başlar. Sitopeniden toparlanma, kök hücrelerin kemik iliğine yerleşip üretime başlaması sürecine engraftman denir. Engraftman en az üç gün arka arkaya mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının transfüzyon desteği olmaksızın $>20000/\text{mm}^3$ olması demektir.

Engraftman süreci, kök hücre kaynağına, nakil sonrası büyüme faktörü kullanılmasına, GVHH için uygulanan profilaksiye bağlı olarak değişmekle birlikte, 16-22.günler arasında gerçekleşmektedir [24].

Bu süreçte hastalar ciddi lökopeni ve trombositopeni sonucu olarak artmış enfeksiyon ve kanama riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Profilaktik antimikrobiyal kullanımı ve uygun kan replasmanları ile bu komplikasyonlar kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır [28].

2.1.6. HKHN Öncesi Antimikrobiyal Profilaksi

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında çeşitli enfeksiyonlara yatkınlık artar ve fırsatçı enfeksiyonlar gelişebilir. Bu dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Otolog HKHN olgularında bazı durumlarda, allogeneik HKHN olgularında ise her zaman, antimikrobiyal profilaksi uygulanmaktadır [27].

2.1.6.1. Antibakteriyel profilaksi

Hazırlama rejiminden sonra ortaya çıkan nütropeni, lökopeni, deri ve mukoza hasarı gibi durumlar, özellikle bakteriyel enfeksiyonlara eğilime yol açmaktadır. Hematopoetik kök hücre naklinden sonra ilk 100 gün içinde beklenen nütropeni süresi 7 günden daha uzun olan erişkin hastalarda, gram negatif enfeksiyonlara karşı antibakteriyel profilaksi önerilmektedir. Sıklıkla antipsödomanal etkisi de olan fluorokinolon grubu antibiyotikler tercih edilmektedir. Gram pozitif etkenlere yönelik ek bir profilaksiye gerek yoktur [29,30].

Antibakteriyel ilaçlar (siprofloksasin ve metranidazol); hazırlama rejimi ile birlikte başlanır. Engraftman gerçekleşince ya da febril nütropeni nedeniyle antibiyoterapi başlanması durumunda kesilir [29,30].

İntravenöz immünglobülin (IVIG); hipogamaglobulinemik hastalara, hazırlama rejimi ile birlikte haftada 1 defa, ilk 3 ay süresince verilmesi önerilir [27].

Hematopoetik kök hücre naklinin 100. gününden sonra, kronik GVHH olan hastalarda profilaktik antibakteriyel kullanımı önerilmektedir. Sıklıkla *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonları görüldüğünden, dirençli organizma oranı düşükse ilk tercih penisilin iken, 2.kuşak sefalosporinler, makrolidler veya kinolonlar da kullanılabilir [27].

2.1.6.2. Antiviral profilaksi

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu profilaksisi; Allogeneik nakil yapılan tüm hastalara, otolog nakil yapılan hastaların ise CMV enfeksiyonu açısından yüksek risk grubundakilere yapılması önerilir. Hastalara engraftman sonrası 100. güne kadar gansiklovir ile profilaksi önerilir (iv, 2 x 5 mg/kg/gün). Tüm kan ürünleri lökosit filtresi ile verilir [31,32].

Herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonu profilaksisi; Allogeneik HKHN planlanan hastalara, hazırlama rejimi ile birlikte engraftman oluncaya kadar ya da birinci ayın sonuna kadar, asiklovir (250 mg/m², iv ya da 3x400 mg , oral) verilir [31].

Varisella-zoster virüsü (VZV) enfeksiyonu profilaksisi; Serolojisi pozitif olan tüm hastalara, HKHN sonrası bir yıl süreyle asiklovir önerilmektedir [31].

2.1.6.3. Antifungal profilaksi

Tüm allogeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılacak hastalara ve otolog nakil planlanan hastaların invazif kandida enfeksiyonu açısından riskli grupta yer alanlarına flukonazol 400 mg/gün verilir. Hazırlama rejimi ile başlanır, engraftman olana kadar devam edilir. Fakat HKHN sonrası 75. güne kadar profilaksi devam edilmesinin genel sağkalıma olumlu etki yaptığı da gösterilmiştir [33].

Uzamiş nütropeni ve/veya ciddi GVHH tedavisine gereksinimi olanlar gibi, invazif küf mantarı enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıyan HKHN alıcılarına posakonazol ile profilaksi önerilmektedir [33].

2.1.6.4. Antiprotozoal profilaksi

Pneumocystis carinii pnömonisine (PCP) ve *Toksoplazma Gondii*'e karşı profilaksi amacıyla, hazırlık rejimi boyunca ve daha sonra engrafmanı takiben, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) en az 6 ay süreyle verilir. Engrafman süresini geciktirebilme etkisinden dolayı profilaksinin, kök hücre uygulanmasından önce kesilmesi ve engrafman sonrası tekrar başlanması önerilmektedir. Trimetoprim-sülfametoksazol alamayan hastalara, dapson veya pentamidin verilebilir [34].

2.1.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası, altta yatan primer hastalık, hastanın nakil öncesi performans durumu, hasta yaşı, nakil tipi, uygulanan hazırlık rejimi, GVHH gelişimini önlemek için uygulanan immunsupresif tedavi veya HLA uygunluğu ile ilişkili pek çok komplikasyon ortaya çıkabilmektedir.

2.1.7.1. İlaçlara bağlı toksisiteler

- *Mukozit*; Uygulanan hazırlık rejimlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Genellikle nakilden sonra 5-7 gün içinde belirgin hale gelir, çok şiddetli ağrıya neden olabilir [24].

- *Hemorajik sistit*; Hazırlık rejiminde yüksek doz siklofosfamid kullanıldığında artmış risk söz konusudur. Hemorajik sistit gelişmesini önlemek için uygun intravenöz hidrasyon ve 2-merkaptotansülfonat (MESNA) uygulamasının etkin olduğu gösterilmiştir [24].

- *Veno-oklüzif hastalık*; Özellikle busulfan, karmustin içeren hazırlık rejimlerine bağlı gelişen hepatotoksisitenin sonucunda sarılık, hepatomegali, sağ üst kadranda ağrı ve asit ile karakterize klinik bir tablodur. Vasküler endotel hasarına bağlı gelişen komplikasyonlar genellikle ilk 45 günde ortaya çıkmaktadır, profilakside düşük molekül ağırlıklı heparin ve defibrotid kullanılabilir [35].

- *Engraftman sendromu*; Engraftman sırasında ortaya çıkan masif sitokin salınımına bağlı enfeksiyon dışı ateş yüksekliği, alerjik olmayan deri döküntüsü, hipoksiye de yol açabilen akciğer infiltrasyonundan oluşan bir tablodur. Erken dönemde saptandığında metilprednizolon tedavisi düzelme sağlayabilir [35].

- *İdiyopatik pnömoni*; Genellikle nakil sonrası ilk bir ayda ortaya çıkar. Ateş, öksürük, hipoksi, akciğerde diffüz interstisyel ya da alveolar infiltrasyon varlığı ile tanı konur. Enfeksiyöz pnömoni ve yaygın alveolar hemoraji gibi ayırıcı tanıya giren hastalıklar fiberoptik bronkoskopi ya da açık akciğer biyopsisi ile dışlanmış olmalıdır [35]. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte metilprednizolon ve anti-TNF monoklonal antikorlar tedavide denenmektedir [35].

- *Uzun dönem komplikasyonlar*; Tüm vücut ışınlamasına bağlı hipotiroidizm, uzun süreli kortikosteroid alanlarda adrenal yetmezlik, osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati, nefrotoksik ajanlara bağlı nefrotoksisite bunlardan bazılarıdır.

2.1.7.2. Graft -Versus-Host Hastalığı (GVHH)

Allogeneik nakillerden sonra ortaya çıkar. Vericinin T hücrelerinin, alıcının karaciğer, gastrointestinal sistem (GİS), deri gibi organlarını hedef alarak başlattığı immün reaksiyonlardır.

- *Akut*: İlk 100 gün içerisinde gelişmektedir.

- *Kronik*: Nakli izleyen 100. günden sonra görülür.

2.1.7.3. Enfeksiyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen enfeksiyonlar, hastanın mevcut doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin hazırlık rejimleri ile ortadan kaldırılıp, hematopoetik kök hücre nakli ile yeniden yapılandırılmasını içeren üç farklı dönemde değerlendirilir [1];

1) *Pre-engraftman dönemi*; İlk 30 günlük süredir. Hastalarda hazırlık rejimlerine sekonder derin lökopeni ve trombositopeni mevcuttur, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı deri ve mukoza bütünlüğü bozulmuş olabilir. Buna bağlı artmış enfeksiyon ve kanama riski bulunmaktadır [35]. Otolog nakil yapılan hastalarda, non-myeloablative hazırlık rejimi kullanılanlarda ve periferden kök hücre nakli yapılanlarda bu dönem daha kısa sürmektedir [1].

Pre-engraftman döneminde febril nötropeni geliştiğinde, %30 hastada spesifik mikrobiyolojik etken dökümente edilebilmektedir. Bunların %20'sini gram pozitif koklar, %10'unu ise gram negatif basiller oluşturur [35]. Enfeksiyon gelişmesi riski olan bölgelerden uygun kültürler alınıp , en kısa sürede geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanmalıdır [35,36]. Kültür sonuçları çıkana kadar bir betalaktam antibiyotik ile tedaviye başlanıp, kateter enfeksiyonu şüphesi ya da septik şok mevcut ise tedaviye glikopeptid eklenmelidir. Ateşin 3 ile 5 günden uzun sürmesi durumunda tedaviye empirik antifungal de eklenmelidir [35,37].

2) *Erken post-engraftman dönemi*; Nakil sonrası 30-100. günler arasındaki süreyi kapsamaktadır. Bozulmuş hücresel immünite söz konusudur. Donör T lenfositleri alıcının karaciğer, deri, gastrointestinal sistem gibi organlarını hedef alarak greft versus host hastalığı (GVHH) denen immün reaksiyona sebep olabilmektedir. GVHH gelişimini önlemek amacıyla hastaya immunsupresif tedavi uygulanması sonucunda ikincil hücresel immunité baskılanmakta ve bunun sonucunda da CMV, PCP, Aspergillus gibi etkenlere bağı enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilmektedir [1]. Nakil sonrası ilk 100 günlük süreçte periferik kanda CMV düzeyi haftalık takip edilerek erken tespit ve tedavisi amaçlanmaktadır [35,37].

3) *Geç post-engraftman dönemi*; Hematopoetik kök hücre naklinden sonra 100. gün ve sonrasını kapsamaktadır. Hem hücresel ve humoral immünitede hem de retiküloendotelyal sistemde fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir. Bu

dönemde viral etkenler ve kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar sık ortaya çıkmaktadır [1].

HKHN sonrası standart profilaksi altında engraftman öncesi ve sonrası gelişen en sık enfeksiyon etkenleri Tablo 2’de gösterilmiştir [1,35]

Tablo 2. HKHN sonrası en sık görülen enfeksiyon etkenleri

	Pre-engraftman dönemi	Erken post-engraftman dönemi	Geç post-engraftman dönemi
Bakteriler	✓ Gram pozitif koklar ✓ Gram negatif basiller		✓ Kapsüllü bakteriler (<i>Haemophilus influenza</i> , <i>Streptococcus pneumonia</i>)
Virüsler	✓ HSV	✓ CMV	✓ CMV ✓ VZV
Mantarlar	✓ <i>Candida</i> spp ✓ <i>Aspergillus</i>	✓ <i>Aspergillus</i> ✓ PCP	✓ <i>Aspergillus</i> ✓ PCP

2.1.7.4. Diğer komplikasyonlar

- Greft kaybı
- Primer hastalığın yinelenmesi

2.2. Enfeksiyonlarla İlişkili Genel Tanımlar

2.2.1. Ateş

Oral tek bir ölçümle vücut sıcaklığının $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ olması veya bir saatten uzun süreyle vücut sıcaklığının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olarak sebat etmesi “ateş” olarak tanımlanır. Aksiller ve rektal ölçümler nötropenik hastalarda çoğunlukla tercih edilmez, çünkü kolonize bakterilerin translokasyon riskini artırabilmektedir [38].

2.2.2. Nötropeni, Febril Nötropeni

Kan sayımında nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan durumlar nötropeni, $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlar derin nötropeni olarak değerlendirilmektedir. Nötrofil sayısının erken ve/veya hızlı düşmesi, nötropeni süresinin >10 gün olması enfeksiyon gelişim riskini belirgin artırmaktadır [36,39].

Mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ve ateş tanımına uyan vücut ısısı artışı saptanması febril nötropeni olarak adlandırılmaktadır [38].

2.2.3. Febril Nötropenik Hastada Ateş Etiyolojisi

Nötropenik hastalarda ateş, altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek belirtisi olabilir. Tanı ve tedavide mortaliteyi engellemek için hızlı davranılmalıdır.

Mikrobiyolojik olarak dökümanente enfeksiyonlar, kan kültüründe mikroorganizmanın izole edildiği ancak klinik odağın saptanamadığı durumlardır.

Klinik olarak dökümanente enfeksiyonlar ise; hastanın kliniği mevcut ancak mikrobiyolojik olarak organizmanın gösterilemediği durumlara denir [38].

Nedeni bilinmeyen ateş; ateş yüksekliği olan nötropenik bir hastada kültürlerin steril kalıp, 3.günde henüz tanıya ulaşamadığı, etken ve odağın belirlenemediği enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır [38].

2.2.4. Enfeksiyon Gelişebilen Vücut Bölgeleri

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda, kan dolaşımı enfeksiyonu (bakteremi) yaygın ve ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Bakteriyel translokasyonun en önemli nedenleri mukoza bütünlüğünün ve konak savunmasının bozulmasıdır. Tüm HKHN alıcılarında kan dolaşımı enfeksiyonu insidansı %22.0 ile %55.8 arasında değişmektedir. Engraftman öncesi dönemde bu insidans daha yüksektir [40].

Kateter ilişkili enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları nakil yapılan hastalarda en sık karşımıza çıkan enfeksiyonlardır [40].

Nötropenik hastalarda pnömoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir enfeksiyon etkeninin tahmininde yardımcı olabilmektedir [41,42].

Nötropenik enterokolit/tiflit/nekrotizan enterokolit, nötropenik hasta grubunda çekum, çıkan kolon ve terminal ileumu tutan ciddi inflamatuvar

gastrointestinal bir komplikasyondur. Dışkıının direk mikroskopik incelemesi daha çok protozoonlar açısından önemlidir. *Clostridium difficile* toksini araştırılması, bakteriler için gayta kültürü bakılması, etioloji saptanamazsa rotavirüs, CMV gibi virüsler açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir [43,44].

2.2.5. Sepsis ve Septik Şok

1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Derneği (ACCP) ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM)'nin toplantısında sepsis; “Bir mikroorganizmanın neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısı koyabilmek için ise şu parametrelerden iki veya daha fazlasının olması gerekir: Vücut sıcaklığının $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ veya $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ olması, kalp hızının $>90/\text{dakika}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dakika}$ veya parsiyel karbondioksit basıncının $<32\text{ mmHg}$ olması, beyaz küre sayımının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması [45,46].

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM) Sepsis 3 isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları değiştirme kararı almıştır. Buna göre artık sepsis sendromu, septisemi ve ciddi sepsis tanımlamaları yerine, sepsis “Konağın, enfeksiyona karşı düzensiz immün yanıtına bağlı oluşan organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmaktadır [47].

Sepsis veya septik şok tanısını koyan tek bir tanısal test yoktur. Sepsis ve septik şok tanısı için önerilen Sepsis-3 kılavuzu klinik gerçeklere ve kolayca elde

edilebilen klinik ve laboratuvar parametrelerine dayanmaktadır. Sepsis tanısını koymak için SOFA (Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) (Tablo-3) ve qSOFA (hızlı SOFA) (Tablo-4) skoru oluşturulmuştur. Buna göre enfeksiyon şüphesi olan hastaya qSOFA değerlendirilmesi yapılmalıdır. qSOFA skoru ≥ 2 olması durumunda hasta organ işlev bozukluğu açısından araştırılır ve SOFA skorlaması yapılır. Eğer hastanın SOFA skoru ≥ 2 ise sepsis tanısı konulur. Sepsis-3 kriterlerine göre sepsis tanısı alan bir hastada yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı >65 mmHg tutmak için vazopressör gereksinimi var ise ve serum laktat değeri >2 mmol/L üzerinde ise septik şok tanısı konulur [47].

Tablo 3. SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) skoru

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagulasyon					
Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer					
Bilirubin mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Bilirubin mol/L	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<70	Dopa≤5 Dobu	Dopa≤5 Epi≤0.1 Nor≤0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Kreatinin(μmol/L)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
İdrar çıkışı (ml/gün)				<500	<200

Tablo 4. Hızlı SOFA (qSOFA) skoru

Parametre	puan
Hipotansiyon (sistolik KB ≤100 mmHg)	1
Bilinç bozukluğu (GKS ≤ 13)	1
Takipne (Solunum sayısı ≥22/dak)	1

2.2.6. Enfeksiyon Etkenleri

Malignite sonrası kemoradyoterapiye bağlı nötropeni gelişen hastalarda enfeksiyonlara neden olan bakterilerin spektrumunda son kırk yıl içinde önemli

değişiklikler olmuştur. Febril nötropeni nedeni ile empirik antibiyoterapi başlanan hastalarda kan dolaşım enfeksiyonu sıklığı %20 civarındaydı ve etkenlerin %60-70'ini *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Klebsiella spp.* gibi Gram negatif basiller oluşturmaktaydı. Gram pozitif etkenlerden ise *S. aureus* sık görülmekteydi.

1990'lı yıllarda ise EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve değişik merkezler tarafından yapılan araştırmalarda Gram pozitif etkenlerin sıklığının %50-70 oranlarına ulaştığı görüldü. Özellikle *Enterococcus* ve *Streptococcus spp.* enfeksiyonlarında artışlar gerçekleşti. Bu gram pozitif etkenlerdeki artışta daha güçlü kemoterapötik ilaçların kullanılması sonucu ortaya çıkan oral mukozit, derin ve uzun süreli nötropeni, kalıcı damar içi kateterlerin kullanımının etkisi olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda florokinolon ve ko-trimoksazol profilaksisi de Gram negatif enfeksiyonlardaki azalmaya katkı sağlamıştır. Yapılan meta-analizler kinolon profilaksisinin nötropenik ve malignitesi olan hasta grubunda, Gram negatif bakteri kaynaklı septisemiye azalttığını, ancak Gram pozitif bakteri kaynaklı olanları önleyemediğini ortaya koymuştur. Giderek artan damar içi kateter uygulamaları ise koagülaz-negatif stafilokok (KNS) ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında artışa neden olmuştur [48-51].

Son yıllarda dünyada olduğu gibi ülkemizde de febril nötropeni gelişen hastalarda ortaya çıkan enfeksiyon etkenleri değişmektedir. Merkezler arasında farklılıklar bulunmakla birlikte, Gram pozitif bakterilerde ülkemizde de bir artış söz konusudur. Ancak özellikle 2000'li yıllardan sonra yapılan çalışmalarda halen

Gram negatif bakterilerin baskın olduğu görülmektedir. Örnek olarak Çağatay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, febril nötropeni görülen 238 hastanın %69'unda etken olarak Gram negatif bakteriler saptanmıştır [52]. Gençler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, 331 hastanın 410 febril nötropeni atağında enfeksiyon etkenlerini %63 oranında Gram negatif bakterilerin oluşturduğu görülmüştür [53].

Nötropenik hastalarda sık karşılaşılan bakteriler tablo 3'te gösterilmiştir [49-51].

Tablo 5. Nötropenik hastalarda sık karşılaşılan bakteriler

Gram pozitif bakteriler	Gram negatif bakteriler
Koagülaz negatif stafilokoklar (<i>Staphylococcus epidermidis</i> vb)	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
Viridans streptokoklar (<i>S.mitis</i> , <i>S.milleri</i>)	<i>Proteus spp.</i>
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Clostridium spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	

Son yıllarda dirençli enfeksiyonlarda da artış ortaya çıkmıştır. Metisiline dirençli stafilokoklar, penisiline dirençli streptokoklar, glikopeptidlere dirençli enterokoklar, yeni beta-laktamlara, aminoglikozidlere ve florokinolonlara dirençli *P. aeruginosa*, intrensek dirence sahip *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*, ESBL yapan *E. coli* ve *K. Pneumoniae* bunlara örnektir [54]. Stafilokoklarda metisilin direncine tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artan oranlarda rastlanmaktadır. KNS'lerde *S. aureus*'a göre 3-4 kat daha fazla metisilin direnci görülmektedir [54].

P. aeruginosa, *E. coli* ve *Klebsiella spp.* halen en sık rastlanan Gram negatif etkenler arasındadır. ESBL yapan *E. coli* ve *Klebsiella spp.* çoklu ilaç direncine sahip olup sıklıkla sadece karbapenem duyarlıdır. Ancak son yıllarda karbapenemlerin de yoğun kullanımına bağlı olarak karbapenemaz üreten *Klebsiella spp.*, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatları da ortaya çıkmaya başlamıştır [55,56].

Acinetobacter baumannii ve *Serratia marcescens* hematoloji ve onkoloji ünitelerinde enfeksiyonlara hatta bazen de salgınlara neden olan, çoklu antibiyotik direnci gösteren diğer önemli bakteriler arasındadır. *S. Maltophilia* nozokomiyal pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonları ve diğer enfeksiyonlara neden olabilen görülme sıklığı artmış bir başka bakteridir. Kendine özgü direnç paternine sahip olup, karbapenemlere dirençli, ko-trimoksazole duyarlıdır [54-57].

Nötropenik hastalarda anaerobik etkenlere kısmen daha nadir rastlanmaktadır. Normal florada yer almaları bir risk faktörüdür. Özellikle kemoterapi alan ve/veya antibiyotik kullanan hastalarda *C. difficile*'ye bağlı diyare ve psödomembranöz enterokolit gelişebilmektedir [56].

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda gerek yatışta gerekse yoğun bakım takipleri sırasında ortaya çıkan enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi ve antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulması uygun empirik tedavi seçimini yönlendirebilir. Böylece hematopoetik kök hücre nakillerinde enfeksiyon ilişkili mortalitede azalma sağlanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmış olup, GÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (11.09.2017 tarih ve 407 karar No ile). Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hasta dosyalarından veya elektronik veri tabanlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

3.1. Hastaların Seçilmesi

Çalışmaya erişkin yaş grubunda daha önceden HKHN yapılmış olup 01.01.2014 – 01.09.2017 tarihleri arasında GÜTF Erişkin Hematoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilmiş olan hastalar dahil edilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla yoğun bakım kabulü saptanması durumunda ilk yatışlar çalışmaya alınmıştır. Yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki ilk 24 saat içinde ölen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Verilerin toplanması

Hastalara ait cinsiyet, yaş gibi demografik bilgiler, eşlik eden kronik hastalık ile nakil nedeni olan hematolojik hastalık, yatışta hastalık durumu, tanı tarihi, nakil tarihi, nakil tipi, kök hücre kaynağı, AKHN'de HLA uygunluğu, nakil hazırlık rejimi, birden fazla nakil yapılıp yapılmadığı, önceki nakillerin tarihi ve tipi gibi nakil özellikleri kemik iliği nakil ünitesi epikrizlerinden elde edilmiştir. Nakil sonrası GVHH ve venooklüzif hastalık gelişip gelişmediği, hangi GVHH geliştiği, engraftman gelişip gelişmediği ve engraftmanın nakilin kaçınıcı gününde

geliştiği, yoğun bakıma yatışta n6tropeni ve/veya mukozit varlığı gibi nakil sonrası erken ve geç d6nemde gelişmiş komplikasyonlar, yoğun bakıma kabulde immüsupresif tedavi varlığı, immüsupresif tedavi varsa hangi tedaviyi aldığı ile nakile alınmadan 6nce ve nakil esnasında gelişen enfeksiyonlar, kanıtlanmış enfeksiyon varlığında mikrobiyolojik tetkikler ya da g6rünt6leme y6ntemleri ile spesifik olarak tanımlanabilen mikroorganizmalar, kullanılan antibiyotikler gibi bilgiler hastane, kemik iliği nakil 6nitesi ve yoğun bakım 6nitesinin elektronik veri tabanından elde edilmiştir.

Gazi 6niversitesi Tıp Fak6ltesi Erişkin Hematoloji Yoğun bakım 6nitesi'ne ait veri tabanından ve arşivden hastalara ait doktor anamnez, hemşire g6zlem, laboratuvar sonuç formu ile hastane bilgisayar sistemine kayıtlı epikriz formu incelenerek hastaların YB6'ye kabul nedenleri, APACHE II ve SOFA skorları, YB6'ye giriş ve çıkışta bakılan tam kan sayımı, karaciğer ve b6brek fonksiyon testleri, CRP, prokalsitonin ve sedimentasyon hızı gibi laboratuvar değerleri, YB6'ye kabulde vazopress6r desteği alıp almadıkları ve YB6'deki izlemde vazopress6r desteğinin başlanıp başlanmadığı, MV desteği uygulanıp uygulanmadığı, MV desteği uygulanması halinde tipi, invaziv arteriyel kan basıncı takibi yapılıp yapılmadığı, YB6'ye kabulde saptanan enfeksiyonlar ve kanıtlanmış enfeksiyon varlığında mikrobiyolojik veriler ya da g6rünt6leme y6ntemleri ile ř6phelenilen enfeksiyonlar ve olası mikroorganizmalar, YB6'ne kabulden 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara sebep olabilecek ajanların mikrobiyolojik veriler ya da g6rünt6leme y6ntemleri ile olası

tanıları, YBÜ’de izlem sırasında yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG) gibi görüntüleme yöntemleri ve lomber ponksiyon (LP), fiberoptik bronkoskopi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi gibi yarı invaziv ek tetkikler, YBÜ izleminde gelişen komplikasyonlar, böbrek yetmezliği durumunda renal replasman tedavisi (RRT) gerekliliği ve uygulanma yöntemi (hemodiyaliz ya da sürekli-RRT), koloni stimüle edici faktörlerin (G-CSF ve GM-CSF) uygulanması, yatışta idrar sondası, santral kateter olup olmadığı, santral kateter tipi ve yeri, santral ya da periferik total parenteral nütrisyon alıp almadığı, yatışta aldığı antimikrobisidler profilaktik, ampirik ve kesin etkene yönelik olarak gruplandırılarak hazırlanan çalışma formuna kaydedilmiştir.

Enfeksiyon varlığında kanıtlanmış mikrobiyolojik ajan antibiyogram sonucu ve mevcut antimikrobisidale duyarlı olup olmamasına göre gruplandırılmıştır.

Septik şok, kanıtlanmış sepsis varlığında dopamin, dobutamin, adrenalin ya da noradrenalin gibi vazopressör ve inotropik ilaçların belli bir süre ve belli bir dozun üzerinde kullanılması olarak kabul edilmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde gelişen organ yetmezlikleri SOFA skoru, RIFLE sınıflaması ve Glasgow Koma Skalası kullanılarak belirlenmiştir [58].

Tüm hastaların YBÜ’ye kabul nedenleri ve altta yatan kronik hastalıkları YBÜ’de hastayı takip eden doktor tarafından rapor edilen veriler temel alınarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen 62 hastanın yoğun bakım yatışı taburculuk ya da başka bir servise devir ile sonuçlananlar sağkalan hasta grubuna, ölüm ile sonuçlananlar ise ölen hasta grubuna dâhil edilmiştir. Hematoloji yoğun bakım ünitesine yatıştan 48 saat sonra enfeksiyon gelişen hastalar yeni enfeksiyon gelişen hasta grubuna, diğerleri ise yeni enfeksiyon gelişmeyen gruba dahil edilmiştir. İleri istatistiksel inceleme ve analizler bu gruplar temel alınarak yapılmıştır.

3.3 Verilerin Analizi ve İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) sürüm 22 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumu için, normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise ortanca ile birlikte çeyrekler arası genişlik değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square (χ^2) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Parametrik test koşullarının sağlanamadığı değişkenlerde bağımsız iki grubun karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta grupları arasında tek değişkenli analizlerle sonucu etkileyebilecek olası değişkenler saptandıktan sonra lojistik regresyon analizi ile bağımsız belirleyiciler saptanmaya çalışılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 01.01.2014 – 01.09.2017 tarihleri arasında GÜTF Erişkin Hematoloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen HKHN yapılmış hastalar tespit edildi. Birden fazla yatışı olan 8 hastanın ilk yatış verileri çalışmaya dahil edildi. YBÜ'ye kabulden sonraki ilk 24 saat içinde ölen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 62 hasta dahil edildi. Yoğun bakım yatışı taburculuk ya da başka bir servise devir ile sonuçlanan 34 hasta (%54.8) sağkalan grubuna, ölüm ile sonuçlanan 28 hasta (%45.2) ölen grubuna dahil edildi. Ayrıca yoğun bakıma yatıştan 48 saat sonra yeni enfeksiyon gelişen 38 hasta (%61.3) enfeksiyon olan gruba, gelişmeyen 24 hasta (%38.7) enfeksiyon olmayan gruba dahil edildi. İleri istatistiksel inceleme ve analizler bu gruplar temel alınarak yapıldı.

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların 38'i (%61.3) erkek, 24'ü (%38.7) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 49±15 (19-69) idi.

Nakil nedeni olan hastalık; hastaların 18'inde (%29) MM, 17'sinde (%27.4) lenfoma, 14'ünde (%22.6) AML, 7'sinde (%11.3) ALL, 3'ünde (%4.8) aplastik anemi, 1'inde (%1.6) KML, 1'inde (%1.6) talasemi majör ve 1'inde (%1.6) Castleman hastalığı idi.

Toplam 36 hastaya AKHN (%58.1), 26 hastaya OKHN (%41.9) yapılmıştı. AKHN yapılan 36 hastanın 1'ine daha önce 2 defa, 8 hastaya ise daha önce 1 defa

OKHN yapıldığı, 1 hastaya da 2. kez AKHN yapıldığı tespit edildi. OKHN nakli yapılan 26 hastanın 3'üne de daha önce 1 defa OKHN yapıldığı tespit edildi.

AKHN yapılmış 36 hastanın 28'ine HLA uyumlu, 8'ine HLA uyumsuz vericiden, 27'sine akraba, 9'una da akraba dışı vericiden nakil yapılmıştır. Kök hücre nakillerinin tamamı periferden yapılmıştır.

Hazırlık rejimi olarak 25 hastaya myeloablatif (%40.3), 13 hastaya nonmyeloablatif (%21), 24 hastaya da azaltılmış dozda (%38.7) hazırlama rejimi kullanılmıştır. Myeloablatif rejim kullanılan grupta 8 hastaya TVI yapılmıştır.

Tablo 6. HKHN yapılan ve YBÜ'ye kabul edilen hastaların demografik özellikleri ve nakil bilgileri

Özellikler	Tüm Hastalar (n=62)
Hasta cinsiyeti	
Erkek (n, %)	38 (60.3)
Kadın (n, %)	24 (39.7)
Hasta yaşı (yıl)	
Ortanca [çeyrekler arası aralık]	55.5 [34.25-62]
Ortalama±SD (min-max)	49±15 (19-69)
Primer hematolojik hastalık	
MM (n, %)	18 (28.6)
Lenfoma (n, %)	17 (27)
AML (n, %)	14 (22.2)
ALL (n, %)	7 (11.1)
Aplastik anemi (n, %)	3 (4.8)
KML (n, %)	1 (1.6)
Talasemi majör (n, %)	1 (1.6)
Castleman hastalığı (n, %)	1 (1.6)
HKHN şekli	
Otolog (n, %)	26 (41.3)
Allogeneik (n, %)	36 (57.1)
Nakil vericisi	
HLA Uyumlu (n, %)	28 (44.4)
HLA Uyumsuz (n, %)	8 (12.7)
Akraba (n, %)	27 (42.9)
Akraba dışı (n, %)	9 (14.3)
Hazırlama rejimi	
Myeloablatif (n, %)	25 (40.3)
Nonmyeloablatif (n, %)	13 (20.9)
Azaltılmış doz (n, %)	24 (38.7)
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MM: Multiple myelom, AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoid lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, HLA: İnsan lökosit antijeni	

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların yoğun bakıma yatış öncesinde yapılan hastalık değerlendirmesinde 26 hastanın (%41.3) progresif, 20 hastanın (%31.7) remisyon, 16 hastanın (%25.4) stabil evrede olduğu tespit edildi.

Altta yatan kronik hastalıklar açısından bakıldığında hastaların 12'sinde (%19) DM, 11'inde (%17.5) KBH ve/veya KBY, 7'sinde (%11.1) HT, 6'sında

(%9.5) KAH ve/veya KKY, 2'sinde (%3.2) SVO, 2'sinde (%3.2) solid kanser, 2'sinde (%3.2) KOAH, 1'inde (%1.6) romatolojik hastalık, 1'inde (%1.6) kronik karaciğer hastalığı mevcuttu.

HKHN yapılan hastaların 29'u (%46) hematoloji servisten, 18'i (%28.6) kemik iliği nakil (KİN) ünitesi servisinden, 8'i (%12.7) acilden, 3'ü (%4.8) kemik iliği nakil ünitesi polikliniğinden, 3'ü (%4.8) diğer servislerden, 1'i (%1.6) de ayaktan kemoterapi ünitesinden hematoloji yoğun bakım ünitesine kabul edilmişti.

Hastaların YBÜ'ye kabul nedenleri incelendiğinde, yatış nedeni 38 hastada (%60.3) septik şok, 34 hastada (%54) solunum yetmezliği, 16 hastada (%25.4) bilinç değişikliği, 12 hastada (%19) böbrek yetmezliği, 12 hastada (%19) genel durum bozukluğu, 4 hastada (%6.3) metabolik sebepler, 4 hastada (%6.3) ileus, 3 hastada (%4.8) arrest sonrası, 2 hastada (%3.2) dekompanze kalp yetmezliği, 1 hastada (%1.6) karaciğer yetmezliği, 1 hastada (%1.6) post-op izlemli.

Tablo 7. HKHN yapılan hastaların YBÜ'ye kabulde bazı klinik özellikleri ve YBÜ'ye yatış nedenleri

Özellikler	Tüm Hastalar (n=62)
YBÜ öncesi hastalık durumu	
Remisyon (n, %)	20 (31.7)
Progresif (n, %)	26 (41.3)
Stabil (n, %)	16 (25.4)
Komorbiditeler	
DM (n, %)	12 (19)
HT (n, %)	7 (11.1)
KAH/KKY (n, %)	6 (9.5)
KBH/KBY (n, %)	11 (17.5)
SVO (n, %)	2 (3.2)
Romatolojik hastalık (n, %)	1 (1.6)
Solid kanser (n, %)	2 (3.2)
Kronik KC hastalığı (n, %)	1 (1.6)
KOAH (n, %)	2 (3.2)
YBÜ öncesi servis	
Hematoloji servis (n,%)	29 (46)
KİN servis (n,%)	18 (28.6)
KİN poliklinik (n,%)	3 (4.8)
Acil (n, %)	8 (12.7)
Ayaktan KT ünitesi (n, %)	1 (2.9)
Yatış sebebi	
Septik şok (n, %)	38 (60.3)
Solunum yetmezliği (n, %)	34 (54)
Bilinç değişikliği (n, %)	16 (25.4)
Genel durum bozukluğu (n, %)	12 (19)
Böbrek yetmezliği (n, %)	12 (19)
İleus (n, %)	4 (6.3)
Metabolik sebepler (n, %)	4 (6.3)
Arrest sonrası (n, %)	3 (4.8)
Dekompanze kalp yetmezliği (n, %)	2 (3.2)
KC yetmezliği (n, %)	1 (1.6)
Post-op izlem (n, %)	1 (1.6)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay, KC: Karaciğer, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KIN: Kemik iliği nakil ünitesi, KT: Kemoterapi

HKHN yapılan hastalarda hazırlama rejimi ve süreç ile ilişkili komplikasyonlara bakıldığında, yoğun bakım yatışı öncesinde 20 hastada (%31.7) GVHH mevcut idi. 11 (%17.5) hastada cilt, 11 (%17.5) hastada gastrointestinal sistem, 4 (%6.3) hastada pulmoner, 3 (%4.8) hastada karaciğer, 1 (%1.6) hastada da oküler GVHH vardı. HKHN yapılan 2 hastada (%3.2) ise VOH saptandı.

Hematoloji yoğun bakıma yatışı sırasında 31 hastada (%49.2) nötropeni mevcut idi. Toplam 29 hasta (%46) G-CSF desteği altında idi. Yoğun bakıma yatış sırasında nötropenik olan hastaların 10'unda engraftman YBÜ'de gerçekleşti. Yoğun bakımdaki engraftman süresi ortanca değeri 2 gün [1-4.25] olarak saptandı. Ayrıca 28 hastada (%44.4) da yoğun bakıma kabulde mukozit mevcut idi.

Hematoloji yoğun bakıma yatışı sırasında 34 hasta (%54) immünsupresif tedavi almakta idi. Hastaların 12'sine (%19) siklosporin, 22'sine (%34.9) kortikosteroid, 2'sine (%3.2) sirolimus, 2'sine (%3.2) mikofenolat mofetil, 1'ine (%1.6) imatinib, 1'ine (%1.6) de bortezomib immünsupresif ajan olarak verilmekteydi.

Tablo 8. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye kabul öncesi görülen hazırlama rejimi ve süreç ile ilişkili komplikasyonlar ve immunsupresif tedaviler

Özellikler	Tüm Hastalar (n=62)
GVHH (n, %)	20 (31.7)
Cilt GVHH (n, %)	11 (17.5)
GİS GVHH (n, %)	11 (17.5)
KC GVHH (n, %)	3 (4.8)
Pulmoner GVHH (n, %)	4 (6.3)
Oküler GVHH (n, %)	1 (1.6)
VOH (n,%)	2 (3.2)
Nötropeni (n, %)	31 (49.2)
G-CSF kullanımı (n, %)	29 (46)
Engraftman YBÜ'de (n, %)	10 (15.9)
Engraftman süresi, gün	
Ortanca [çeyrekler arası aralık]	2 [1-4.25]
Mukozit (n, %)	28 (44.4)
İmmunsupresif tedaviler (n, %)	34 (54)
Siklosporin (n, %)	12 (19)
Kortikosteroid (n, %)	22 (34.9)
Sirolimus (n,%)	2 (3.2)
MMF (n, %)	2 (3.2)
İmatinib (n,%)	1 (1.6)
Bortezomib (n, %)	1 (1.6)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, GVHH: Graft versus host hastalığı, GİS: Gastrointestinal sistem, KC: Karaciğer, VOH: Venooklüzif hastalık, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, MMF: Mikofenolat mofetil

Hematoloji YBÜ'ye kabulde 10 hasta (%15.9) invaziv mekanik ventilasyon, 22 hasta (%35.5) ise noninvaziv mekanik ventilasyon desteğinde idi. Hastaların hematoloji yoğun bakıma kabulü öncesinde gelişen vazopressör ihtiyaçlarına bakıldığında, toplam 18 hastanın (%29) vazopressör desteği aldığı, bunlardan 16 hastaya (%25.8) noradrenalin, 4 hastaya (%6.5) dopamin, 2 hastaya (%3.2) da

dobutamin infüzyonu verilmekte olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabul öncesinde hiçbir hastaya invaziv kan basıncı takibi yapılmamıştı.

Hematoloji yoğun bakıma kabul edilen hastaların 32'sinde (%50.8) yatışta santral kateter mevcut idi. Bunların 23'ünün kalıcı, 9'unun geçici santral kateter olduğu görüldü. 24 hastada subklavian, 6 hastada juguler, 2 hastada da femoral vende kateter mevcut idi. Yoğun bakıma kabul sırasında 5 hasta (%7.9) TPN almakta idi, 3 hastanın santral, 2 hastanın ise periferik TPN aldığı görüldü. 41 hastada (%66.1) da idrar sondası bulunmakta idi.

Tablo 9. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye yatışta prognozu etkileyebilecek faktörler

Özellikler	Tüm Hastalar (n=62)
MV desteği (n, %)	
IMV (n, %)	10 (15.9)
NIMV (n, %)	22 (35.5)
Vazopressör (n, %)	18 (29)
Noradrenalin (n, %)	16 (25.8)
Dopamin (n, %)	4 (6.5)
Dobutamin (n, %)	2 (3.2)
İdrar sondası (n, %)	41 (66.1)
Santral kateter (n, %)	32 (50.8)
Kalıcı (n, %)	23 (26.5)
Femoral (n, %)	2 (3.2)
Juguler (n, %)	6 (9.5)
Subklavian (n, %)	24 (38.1)
TPN (n, %)	
Santral (n, %)	3 (4.8)
Periferik (n, %)	2 (3.2)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilatör, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, TPN: Total parenteral nütrisyon,

HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye kabulde kullanılan skorlama sistemlerine bakacak olursak, hastaların ortanca APACHE II skoru 23 [17-31] olarak saptandı. Yatış SOFA skoru ortanca değerinin 8 [5.75-11.25] , GKS ortanca değerinin ise 14 [11-15] olduğu görüldü. Hastaların YBÜ çıkış SOFA skoru ortanca değeri ise 6.5 [4-17] olarak saptandı. YBÜ'de hastaların renal fonksiyon bozukluklarını değerlendirmek ve takip etmek için kullandığımız RIFLE skoru da (giriş ve çıkış) Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'de kullanılan skorlama sistemleri

Tüm Hastalar (n=62)		
	YBÜ'ye kabulde	YBÜ çıkışta
APACHE II		
Ortanca [çeyrekler arası aralık]	23 [17-31]	
SOFA		
Ortanca [çeyrekler arası aralık]	8 [5.75-11.25]	6.5 [4-17]
GKS		
Ortanca [çeyrekler arası aralık]	14 [11-15]	
RIFLE(n,%)		
Risk yok	24 (38.1)	25 (39.7)
Risk	13 (20.6)	12 (19)
Hasar	13 (20.6)	7 (11.1)
Yetmezlik	9 (14.3)	15 (23.8)
Son dönem	3 (4.8)	3 (4.8)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, SOFA: Sepsis related organ failure assesment , GKS: Glasgow koma skoru

Hematoloji yoğun bakıma kabul edilen hastalardan 4'ünde (%6.3) klinik, mikrobiyolojik ya da görüntüleme yöntemleri ile herhangi bir enfeksiyon odağına

rastlanmadı. 19 hastada (%30.2) ise klinik ve/veya görüntüleme yöntemleri ile muhtemel enfeksiyon düşünülürken, 39 hastanın (%61.9) ise mikrobiyolojik yöntemlerle kanıtlanmış enfeksiyon odağı saptandı. Yoğun bakıma kabulde kanıtlanmış ya da muhtemel enfeksiyon odağı bulunan hastalara bakıldığında, 40 hastada (%63.5) pnömoni, 20 hastada (%31.7) kateter enfeksiyonu, 9 hastada (%14.3) idrar yolu enfeksiyonu, 4 hastada (%6.3) gastroenterit, 3 hastada intraabdominal abse, 1 hastada (%1.6) enfektif endokardit, 1 hastada (%1.6) yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada da (%1.6) tiflit olduğu görüldü.

Tablo 11. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye yatışta görülen enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

Tüm Hastalar (n=62)	
Enfeksiyon	
Muhtemel (n, %)	19 (30.2)
Kanıtli (n, %)	39 (61.9)
Odak (n,%)	
İdrar yolu enfeksiyonu (n, %)	9 (14.3)
Pnömoni (n, %)	40 (63.5)
Kan/Kateter enfeksiyonu (n, %)	20 (31.7)
İntraabdominal abse (n, %)	3 (4.8)
Gastroenterit (n, %)	4 (6.4)
Enfektif endokardit (n, %)	1 (1.6)
Yara yeri enfeksiyonu (n, %)	1 (1.6)
Tiflit (n, %)	1 (1.6)
Yatışta üreme (n,%)	
Gram (+) üreme (n, %)	17 (27)
Gram (-) üreme (n, %)	21 (33.3)
Mantar üremesi (n, %)	10 (15.9)
CMV pozitifliği (n, %)	8 (12.7)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CMV: Sitomegalovirüs

Hematoloji yoğun bakıma yatışta 60 hasta (%95.2) antimikrobiyal tedavi almakta idi. Aynı hastanın birden fazla antimikrobiyal ajan ile tedavi alabildiği göz önünde bulundurularak, 36 hastanın (%57.1) profilaktik, 56 hastanın (%88.9) empirik, 34 hastanında (%54) kesin etkene yönelik antimikrobiyal tedavi aldığı görüldü. Profilaksi uygulanan grupta, hastaların 31'ine antiviral, 16'sına antifungal, 10'una PCP'ye yönelik, 4'üne de antibakteriyel ajan verilmekteydi.

Tablo 12. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'ye yatışta antimikrobiyal tedaviler

Tüm Hastalar (n=62)	
Antimikrobiyal (n, %)	60 (95.2)
Profilaktik (n, %)	36 (57.1)
Antiviral profilaksi (n, %)	31 (49.2)
Antifungal profilaksi (n, %)	16 (25.4)
PCP profilaksisi (n, %)	10 (15.9)
Antibakteriyel profilaksi (n, %)	4 (6.3)
Empirik (n, %)	56 (88.9)
Kesin etkene yönelik (n, %)	34 (54)
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, PCP: Pnömocystis carini	

Hematoloji yoğun bakıma kabul edilen hastaların takipleri sırasında gelişen enfeksiyon komplikasyonlarına bakacak olursak, 38'inde (%60.3) yeni enfeksiyon gelişti. Toplam 20 hastada (%31.7) yoğun bakım takibi sırasında pnömoni geliştiği görülürken, balgam, ETA yada DTA kültürlerinde 7 hastada *Acinetobacter baumannii*, 7 hastada *Candida spp*, 3 hastada *Klebsiella pneumonia*, 3 hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 1 hastada *Esherisha coli*, 1 hastada da *Stenotrophomanas maltophilia* izole edildi. 2 hastada CMV, 2 hastada da

galaktomannan pozitifliği saptandı. Antibiyogramları değerlendirildiğinde, 13 hastanın üremelerinin mevcut verilen antimikrobiyalere duyarlı, 7 hastada ise dirençli olduğu görüldü.

Yoğun bakım takipleri sırasında hastaların 16'sında (%25.4) kateter enfeksiyonu dökümente edildi. 11 hastada Koagulaz (-) Stafilokok, 4 hastada *Candida spp.*, 2 hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 1 hastada Metisilin rezistans *Staphylococcus aureus*, 1 hastada *Klebsiella pneumonia*, 1 hastada *Enterococcus spp.*, 1 hastada *Corynebacterium spp.*, 1 hastada da *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi, 10 hastanın kateter kültürlerindeki üremenin mevcut verilen antibiyotiklere duyarlı, 6 hastanın ise dirençli olduğu görüldü.

Yoğun bakımda 10 hastada (%16) idrar yolu enfeksiyonu gelişirken, idrar kültüründe hastaların 5'inde *Candida spp.*, 2'sinde *E. coli*, 2'sinde *Klebsiella spp.*, 2'sinde *Enterococcus spp.*, 1'inde ise *Streptococcus spp.* üremesi olduğu görüldü. 8 hastanın idrar kültüründeki üreme mevcut aldığı antimikrobiyale duyarlı iken, 2 hastanın dirençli idi.

Yoğun bakımda gelişen enfeksiyon dışındaki diğer komplikasyonlara bakıldığında, 31 hastanın (%49.2) entübe olduğu, bu hastaların 10'unun ekstübe edilebildiği, 36 hastada (%57.1) septik şok, 43 hastada (%68.3) akut böbrek yetmezliği (ABY) geliştiği görüldü. 14 hastaya (%22.2) aralıklı hemodiyaliz, 11 hastaya (%17.5) sürekli hemodiyaliz yapıldı. 12 hastada (%19) yatarken GVHH,

31 hastada (%49.2) KCFT bozukluğu, 8 hastada da (%12.7) intrakraniyal kanama gelişti.

Tablo 13. HKHN yapılan hastalarda YBÜ'deki takipleri sırasında gelişen enfeksiyon ile ilişkili olan veya olmayan komplikasyonlar

Tüm Hastalar (n=62)	
YBÜ'de enfeksiyon gelişti (n, %)	38 (60.3)
Pnömoni (n, %)	20 (31.7)
Kateter enf. (n, %)	16 (25.4)
İdrar yolu enf. (n, %)	10 (16)
YBÜ'de gelişen enfeksiyon dışı komplikasyonlar	
Entübasyon (n, %)	31 (49.2)
Septik şok (n, %)	36 (57.1)
ABY (n, %)	43 (68.3)
Aralıklı H/D (n, %)	14 (22.2)
Sürekli H/D (n, %)	11 (17.5)
GVHH (n, %)	12 (19)
KCFT bozukluğu (n, %)	31 (49.2)
İntrakraniyal kanama (n, %)	8 (12.7)
Exitus (n, %)	28 (45.2)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ABY: Akut böbrek yetmezliği, H/D: Hemodiyaliz, GVHH: Graft-versus-host hastalığı, KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

HKHN ile yoğun bakıma yatışa kadar geçen süre ortanca değeri 189.5 [16.5-826] gün, hastaların yoğun bakımda yatış süresi ortanca değeri 5 [3-9] gün olarak saptandı.

İncelenen 62 hastanın sağkalan grubunu oluşturan 34 hastadan 1'i YBÜ'den taburcu olurken diğer 33 hasta servislere devredildi. Yoğun bakım ünitesindeki yatışları incelenen 62 HKHN hastasının yoğun bakım mortalite oranı %45.2 olarak hesaplandı.

4.2. Ölen ve Sağkalan Hastaların Karşılaştırılması

Yoğun bakım yatışı taburculuk ya da başka bir servise devir ile sonuçlanan 34 hasta (%54.8) sağkalan grubuna, ölüm ile sonuçlanan 28 hasta (%45.2) ölen grubuna dahil edildi.

Demografik özellikler, altta yatan hematolojik hastalık, HKHN şekli, HLA uygunluğu, vericinin akraba olup olmaması, HKHN hazırlama rejimi, hastanın devir alındığı tedavi ünitesi, yoğun bakıma yatış öncesinde yapılan hastalık değerlendirmesi ölen ve sağkalan hasta grupları arasında karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Ölen ve sağkalan hasta gruplarında yatış nedenleri ve komorbiditeler bakımından karşılaştırıldığında, ölen hasta grubunda yatış nedeni genel durum bozukluğu ve/veya ileus olan hastaların sağkalan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Bunun dışındaki yatış nedenleri ve komorbiditeler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta septik şok en sık yatış sebebi olarak gözlendi (Tablo14)

Tablo 14. YBÜ’de sağkalan ve ölen HKHN hastalarının karşılaştırılması

Değişkenler	Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)	p değeri
Hasta cinsiyeti			
Erkek (n, %)	23 (67.5)	15 (53.6)	0.257
Kadın (n, %)	11 (32.5)	13 (46.4)	
Hasta yaşı (yıl)			
Ortanca [çeyrekler arası aralık]	56 [43.25-63]	49 [29.5-61.75]	0.276
Primer hematolojik hastalık			
MM (n, %)	10 (29.4)	8 (28.6)	0.942
Lenfoma (n, %)	8 (23.5)	9 (32.1)	0.449
AML (n, %)	7 (20.6)	7 (25)	0.679
ALL (n, %)	5 (14.7)	2 (7.1)	0.442
Aplastik anemi (n, %)	1 (2.9)	2 (7.1)	0.585
KML (n, %)	1 (2.9)	-	
Talasemi majör (n, %)	1 (2.9)	-	
Castleman hastalığı (n, %)	1 (2.9)	-	
HKHN şekli			
Otolog (n, %)	14 (41.2)	12 (42.9)	0.894
Allogeneik (n, %)	20 (58.8)	16 (57.1)	0.894
Nakil vericisi			
HLA Uyumlu (n, %)	17 (50)	11 (39.3)	0.422
HLA Uyumsuz (n, %)	3 (8.8)	5 (17.9)	0.422
Akraba (n, %)	17 (50)	10 (35.7)	0.146
Akraba dışı (n, %)	3 (8.8)	6 (21.4)	0.146
Hazırlama rejimi			
Myeloablative (n, %)	15 (44.1)	10 (35.7)	0.502
Nonmyeloablative (n, %)	6 (17.6)	7 (25)	0.479
Azaltılmış doz (n, %)	13 (38.2)	11 (39.3)	0.933
YBÜ öncesi servis			
Hematoloji servisi (n, %)	13 (38.2)	16 (57.1)	0.138
KİN servisi (n, %)	10 (29.4)	8 (28.6)	0.942
KİN poliklinik (n, %)	3 (8.8)	-	0.245
Acil (n, %)	5 (14.7)	3 (10.7)	0.719
Ayaktan KT ünitesi (n, %)	1 (2.9)	-	1
YBÜ öncesi hastalık durumu			
Remisyon (n, %)	10 (29.4)	10 (35.7)	0.597
Progresif (n, %)	13 (38.2)	13 (46.4)	0.515
Stabil (n, %)	11 (32.4)	5 (17.9)	0.194
Komorbiditeler			
DM (n, %)	6 (17.6)	6 (21.4)	0.708

HT (n, %)	5 (14.7)	2 (7.1)	0.442
KAH/KKY (n, %)	4 (11.8)	2 (7.1)	0.681
KBH/KBY (n, %)	5 (14.7)	6 (21.4)	0.523
SVO (n, %)	2 (5.9)	-	0.497
Romatolojik hastalık (n, %)	-	1 (3.6)	0.452
Solid kanser (n, %)	2 (5.9)	-	0.497
Kronik KC hastalığı (n, %)	1 (2.9)	-	1
KOAH (n, %)	2 (5.9)	-	0.497
Yatış sebebi			
Septik şok (n, %)	18 (52.9)	20 (71.4)	0.137
Solunum yetmezliği (n, %)	18 (52.9)	16 (57.1)	0.741
Dekompanze kalp yetmezliği (n, %)	2 (5.9)	-	0.497
Bilinç değişikliği (n, %)	6 (17.6)	10 (35.7)	0.106
Metabolik sebepler (n, %)	1 (2.9)	3 (10.7)	0.320
KC yetmezliği (n, %)	-	1 (3.6)	0.452
Böbrek yetmezliği (n, %)	4 (11.8)	8 (28.6)	0.096
Arrest sonrası (n, %)	1 (2.9)	2 (7.1)	0.585
Post-op izlem (n, %)	1 (2.9)	-	1
Genel durum bozukluğu (n, %)	3 (8.8)	9 (32.1)	0.021
İleus (n, %)	-	4 (14.3)	0.037
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MM: Multiple Myelom, AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoid lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, HLA: İnsan lökosit antijeni, KİN: Kemik iliği nakil ünitesi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay, KC: Karaciğer, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,			

Hazırlama rejimi ve süreç ilişkili komplikasyonlardan ölen ve sağkalan grupta GVHH ve VOH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Yatış sırasında nötropeni sıklığı ölen grupta sağkalan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.041$). Ölen ve sağkalan hasta grupları arasında G-CSF desteği verilenler benzer orandaydı ($p>0.05$). Mukozit

varlığı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Ölen hastaların olduğu grupta sağkalanların olduğu gruba göre siklosporin ile immunsupresyon uygulanması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.021$), diğer immunsupresif tedaviler için daha önce tanımlanan iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. HKHN yapılan hastaların YBÜ'ye kabulde hazırlama rejimi ve süreç ilişkili komplikasyonları ve immunsupresif tedavinin, sağkalan ve ölen hasta gruplarında karşılaştırılması

Değişkenler	Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)	p değeri
GVHH (n, %)	14 (41.2)	6 (21.4)	0.098
Cilt GVHH (n, %)	7 (20.6)	4 (14.3)	0.740
GİS GVHH (n, %)	7 (20.6)	4 (14.3)	0.740
KC GVHH (n, %)	2 (5.9)	1 (3.6)	1
Pulmoner GVHH (n, %)	2 (5.9)	2 (7.1)	1
Oküler GVHH (n, %)	1 (1.6)	-	0.481
VOH (%)	-	2 (7.1)	0.200
Nötropeni (n, %)	13 (38.2)	18 (64.3)	0.041
Engraftman YBÜ'de(%)	6 (17.6)	4 (14.3)	1
Engraftman süresi, gün			
Ortanca [çeyrekler arası aralık]	2 [1-2.5]	3 [1-5]	0.655
G-CSF (n, %)	13 (38.2)	16 (57.1)	0.138
Mukozit (n, %)	15 (44.1)	13 (46.4)	0.856
İmmunsupresif tedavi (n, %)	17 (50)	17 (60.7)	0.399
Siklosporin (n, %)	3 (8.8)	9 (32.1)	0.021
Kortikosteroid (n, %)	9 (26.5)	13 (46.4)	0.102
Sirolimus (n, %)	1 (2.9)	1 (3.6)	1
MMF (n, %)	1 (2.9)	1 (3.6)	1
İmatinib (n, %)	-	1 (3.6)	1
Bortezomib (n, %)	1 (2.9)	-	1

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, GVHH: Graft versus host hastalığı, GİS: Gastrointestinal sistem, KC: Karaciğer, VOH: Venooklüzif hastalık, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, MMF: Mikofenolat mofetil

Yoğun bakımda prognozu etkileyebileceği düşünülen faktörlere bakıldığında, entübe olarak kabul edilen 8 hastanın ölen hasta grubunda, 2 hastanın ise sağkalan grupta olduğu görüldü ($p=0.053$). Ölen ve sağkalan hasta gruplarında yoğun bakıma noninvaziv mekanik ventilatör desteği altında kabul edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Ölen hasta grubunda yoğun bakıma vazopressör desteği altında kabul edilen hastaların sayısı ve noradrenalin infüzyonu alan hastaların sayısı, sağkalan hasta grubundakilere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Ölen hasta grubunda sağkalan hasta grubuna oranla santral kateter bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ($p=0.02$), kateter tipi açısından bu iki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Yatışta 23'ü sağkalan grup (%67.6), 18'i ölen hasta grubunda (%64.3) olmak üzere toplam 41 hastada (%66.1) idrar sondası bulunmakta idi ($p=0.781$). Yatışta TPN ve/veya idrar sondası bulunma oranları ölen ve sağkalan grupta benzerdi ($p>0.05$) (Tablo16).

Tablo 16. HKHN yapılan hastaların YBÜ kabullerinde prognozu etkileyebileceği düşünülen faktörlerin sağkalan ve ölen hasta gruplarında karşılaştırılması

Değişkenler	Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)	p değeri
MV desteği			
IMV	2 (5.9)	8 (28.6)	0.053
NIMV	12 (35)	10 (35.7)	1
Vazopressör	6 (17.6)	12 (42.9)	0.030
Noradrenalin	5 (14.7)	11 (39.3)	0.028
Dopamin	1 (2.9)	3 (10.7)	0.650
Dobutamin	1 (2.9)	1 (3.6)	1
İdrar sondası	23 (67.6)	18 (64.3)	0.781
Santral kateter	13 (38.2)	19 (67.9)	0.020
Kalıcı	11 (32.4)	12 (42.9)	0.249
Femoral	1 (2.9)	1 (3.6)	1
Juguler	1 (2.9)	5 (17.9)	0.082
Subklavian	11 (32.4)	13 (46.4)	0.257
TPN	3 (8.8)	2 (7.1)	1
Santral	2 (5.9)	1 (3.6)	1
Periferik	1 (2.9)	1 (3.6)	1

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilatör, IMV: İnvaziv mekanik ventilatör, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilatör, TPN: Total parenteral nütrisyon

Yoğun bakım ünitesine kabulde bakılan laboratuvar parametreleri ölen ve sağkalan gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman BK, PMNL, INR, Na, T.Bil, D. Bil. değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (Tablo 17).

Yoğun bakım ünitesinden çıkışta bakılan laboratuvar parametreleri ölen ve sağkalan grup arasında karşılaştırıldığı zaman ise Hb, BK, PMNL, Platelet, CRP, prokalsitonin, INR, fosfor, BUN, Kreatinin, albümin, T. Bil, D. Bil. değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (Tablo17).

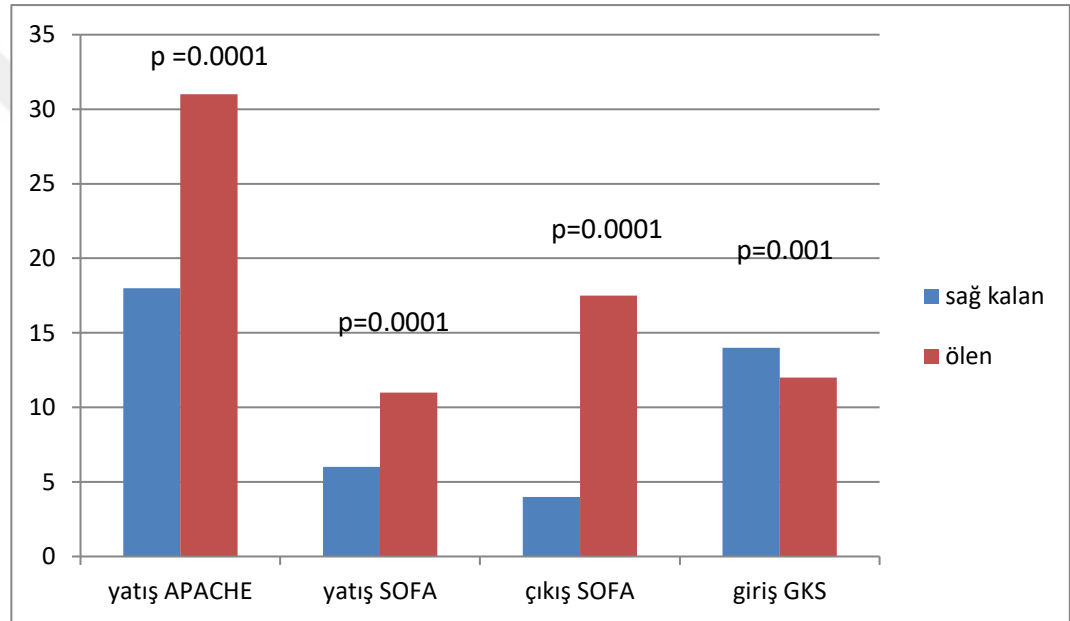
Tablo 17. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarında YBÜ'ye giriş ve çıkışta bakılan laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Sağkalan (n=34)			Ölen (n=28)			Sağkalan (n=34)			Ölen (n=28)		
	Giriş laboratuvar değerleri (ortanca [çeyrekler arası değerler])			Çıkış laboratuvar değerleri (ortanca [çeyrekler arası değerler])								
Hb (g/dL)	8	[6.85-9.78]	7.7	[6.93-8.65]	0.347		8.25	[7.57-9]	7.3	[6.85-8.28]	0.004	
BK (/mm³)	2450	[483-7100]	190	[110-2900]	0.007		3380	[1045-6355]	275	[102-3302]	0.001	
PMNL (/mm³)	1500	[75-5000]	85	[8-1525]	0.013		2150	[432-4390]	70	[2-2400]	0.004	
PLT (/mm³)	30500	[16825-112500]	26400	[10975-73050]	0.437		40400	[21800-71975]	25200	[12075-40000]	0.011	
CRP (mg/dL)	173	[99-279]	245	[115-359]	0.305		82	[28-156]	189	[96-303]	0.007	
Prokalsitonin (ng/mL)	1.63	[0.3-17.8]	3	[0.9-11.7]	0.279		0.6	[0.18-2.39]	6	[2-31]	0.001	
INR	1.15	[1.02-1.39]	1.44	[1.125-1.675]	0.022		1.1	[1-1.27]	1.33	[1.13-1.6]	0.024	
Glukoz (mg/dL)	136	[117-168]	142	[118-173]	0.927		137.5	[10-152]	148	[111-189]	0.159	
Sodyum (mEq/L)	134	[131-138]	137	[134-143]	0.046		137	[133-140]	142	[134-148]	0.070	
Potasyum (mEq/L)	4.1	[3.7-4.4]	3.8	[3.2-4.3]	0.205		3.85	[3.58-4.43]	3.9	[3.6-4.6]	0.536	
Fosfor (mg/dL)	3.5	[2.3-5.1]	3.6	[2.5-5.4]	0.640		3.35	[2.73-4.08]	4.85	[2.95-5.95]	0.018	
BUN (mg/dL)	22	[14.5-41.5]	37	[19.8-54.5]	0.113		29.5	[15.75-50.25]	56	[34.5-85.75]	0.001	
Kreatinin (mg/dL)	0.95	[0.58-1.8]	1.7	[0.93-2.45]	0.084		0.8	[0.5-1.3]	1.35	[0.71-2.8]	0.024	
AST (U/L)	23.5	[14.5-48]	20.5	[14-54]	0.724		25	[15-43.5]	39	[17-112]	0.064	
ALT (U/L)	14	[10-37.25]	17	[9.75-37.5]	0.702		14	[10.5-40]	25	[13-42]	0.322	
Albümin (g/dL)	2.8	[2.3-3.15]	2.7	[2.2-2.98]	0.496		2.7	[2.3-3]	2.15	[1.75-2.58]	0.001	
T. Bil (mg/dL)	0.7	[0.4-1.725]	1.3	[0.73-2.6]	0.016		0.9	[0.5-1.35]	1.75	[0.9-4.85]	0.033	
D. Bil (mg/dL)	0.25	[0.1-0.65]	0.85	[0.3-1.78]	0.002		0.3	[0.1-0.55]	1.15	[0.48-3.1]	0.001	

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, Hb: Hemoglobün, BK: Beyaz küre, PMNL: Polimorfonükleer lökosit, PLT: Platelet, CRP: C reaktif protein, INR: International normalization ratio, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, T.Bil: Total bilirubin, D.Bil: Direk bilirubin

Hastaların hesaplanan APACHE II skorları, kabul ve çıkış SOFA skorları, ölen hasta grubunda sağkalan hasta grubundan, giriş GKS ise sağkalan hasta grubunda ölen hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$) (Şekil 1).

Şekil 1. YBÜ’de sağkalan ve ölen HKHN yapılan hastaların APACHE II, SOFA ve Glasgow koma skorlarının karşılaştırılması



HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, SOFA: Sepsis related organ failure assesment , GKS: Glasgow koma skoru

Ölen ve sağkalan hasta gruplarında karşılaştırıldığında, yoğun bakıma girişte RIFLE skoru her iki grupta benzer iken ($p>0.05$), çıkış RIFLE skoruna bakıldığında yetmezlik skorunun ölen hasta grubunda sağkalan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 18).

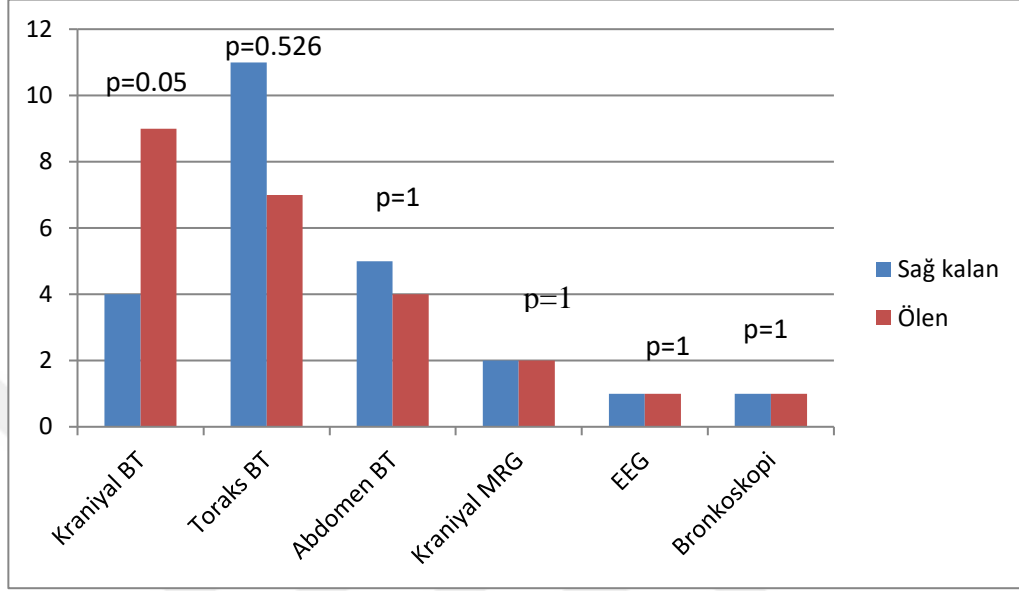
Tablo 18. YBÜ’de sağkalan ve ölen HKHN hastalarında RIFLE skoru karşılaştırılması

	YBÜ giriş		p	YBÜ çıkış		p
	Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)		Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)	
RIFLE(n,%)						
Risk yok	16 (47.1)	8 (28.6)	0.191	19 (55.9)	6 (21.4)	0.09
Risk	8 (23.5)	5 (17.9)	0.756	8 (23.5)	4 (14.3)	0.521
Hasar	5 (14.7)	8 (28.6)	0.220	2 (5.9)	5 (17.9)	0.228
Yetmezlik	2 (5.9)	7 (25)	0.066	2 (5.9)	13 (46.4)	<0.001
Son dönem	3 (8.8)	-	0.245	3 (8.8)	-	0,245

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Hematoloji yoğun bakımda yapılan görüntüleme işlemlerine bakıldığında, 18 hastaya (%28.6) toraks BT, 13 hastaya (%20.6) kraniyal BT, 9 hastaya (%14.3) abdomen BT, 4 hastaya (%6.3) kraniyal MRG, 2 hastaya (%3.2) EEG, 2 hastaya da bronkoskopi işlemi yapıldığı görüldü. Ölen hasta grubunda kraniyal BT ile görüntüleme oranları sağkalan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.05) (Şekil 2).

Şekil 2. HKHN yapılan hastalarda YBÜ takiplerinde, ölen ve sağ kalan hasta gruplarında yapılan görüntüleme işlemlerinin karşılaştırılması



HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, EEG: Elektroensefalografik görüntüleme

Ölen hasta grubunda YBÜ'ye yatışta idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, sağ kalan hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.008$). Diğer enfeksiyonlar açısından bakıldığında her iki grupta benzer oranlara rastlandı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Yoğun bakıma yatışta kanıtlanmış enfeksiyon mevcut olan 39 hasta, üretilen mikroorganizmalar açısından incelendiğinde; Gram pozitif bakteri üremesinin ölen hasta grubunda sağ kalan hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p=0.013$). Yatışta Gram negatif bakteri üremesinin her 2 grupta benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Yine ölen hasta grubunda yatışta mantar üremesi, sağ kalan gruptan anlamlı oranda daha yüksek

saptandı (p=0.033). CMV pozitifliğine bakıldığında ise her iki grupta benzer oranlar olduğu görüldü (p>0.05) (Tablo19).

Tablo 19. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulde enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenlerinin karşılaştırılması

	Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)	p değeri
Enfeksiyon			
Muhtemel (n, %)	13 (38.2)	6 (21.4)	0.153
Kanıtli (n, %)	18 (52.9)	21 (75)	0.074
Odak (n,%)			
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (2.9)	8 (28.6)	0.008
Pnömoni	21 (61.8)	19 (67.9)	0.618
Kan/Kateter enfeksiyonu	9 (26.5)	11 (39.3)	0.283
İntraabdominal abse	1 (2.9)	2 (7.1)	0.585
Gastroenterit	1	3	
Enfektif endokardit	1	-	
Yara yeri enfeksiyonu	1	-	
Tiflit	1	-	
Yatışta üreme (n,%)			
Gram (+) üreme	18 (52.9)	21 (75)	0.074
Gram (-) üreme	5 (14.7)	12 (42.9)	0.013
Mantar üremesi	11 (32.4)	10 (35.7)	0.781
CMV pozitifliği	2 (5.9)	8 (28.6)	0.033
	4 (11.8)	4 (14.3)	1

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CMV: Sitomegalovirüs

Antimikrobiyal tedavi açısından karşılaştırıldığında, ölen ve sağkalan hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulde aldığı antimikrobiyal tedavilerinin karşılaştırılması

	Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)	p değeri
Antimikrobiyal (n, %)	33 (97.1)	27 (96.4)	1
Profilaktik (n, %)	18 (52.9)	18 (64.3)	0.368
Antiviral profilaksi	16 (47.1)	15 (53.6)	0.610
Antifungal profilaksi	9 (26.5)	7 (25)	0.895
PCP profilaksisi	5 (14.7)	5 (17.9)	0.744
Antibakteriyel profilaksi	3 (8.8)	1 (3.6)	0.62
Empirik (n, %)	30 (88.2)	26 (92.9)	0.681
Kesin etkene yönelik (n, %)	16 (47.1)	18 (64.3)	0.175

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, PCP: Pnömocystis carini

YBÜ'de yeni enfeksiyon gelişen hasta sayısı ölen hasta grubunda sağkalan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.044$).

Ölen ve sağkalan hasta grupları karşılaştırıldığında kültür sonuçlarındaki üreme ve mevcut aldığı antimikrobiyallere duyarlılık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Ölen hasta grubunda entübasyon, septik şok, ABY, sürekli hemodiyaliz yapılma ve KCFT bozukluğu gelişme oranları sağkalan hastaların olduğu gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Tablo 21. Sağkalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ takipleri sırasında gelişen enfeksiyon ilişkili ve enfeksiyon dışı komplikasyonların karşılaştırılması

	Sağkalan (n=34)	Ölen (n=28)	p değeri
YBÜ'de enfeksiyon gelişti (n, %)	17 (50)	21 (75)	0.044
Pnömoni	8 (23.5)	12 (42.9)	0.536
Kateter enf.	5 (14.7)	11 (39.3)	0.154
İdrar yolu enf.	4 (11.8)	6 (21.4)	1
YBÜ'de gelişen enfeksiyon dışı komplikasyonlar			
Entübasyon (n, %)	8 (23.5)	23 (82.1)	0.0001
Septik şok (n, %)	8 (23.5)	28 (100)	0.001
ABY (n, %)	20 (58.8)	23 (82.1)	0.047
Aralıklı H/D (n, %)	7 (20.6)	7 (25)	0.679
Sürekli H/D (n, %)	1 (2.9)	10 (35.7)	0.001
GVHH (n, %)	8 (23.5)	4 (14.3)	0.359
KCFT bozukluğu (n, %)	11 (32.4)	20 (71.4)	0.002
İntrakraniyal kanama (n, %)	4 (11.8)	4 (14.3)	1

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ABY: Akut böbrek yetersizliği, H/D: Hemodiyaliz, GVHH: Graft-versus-host hastalığı, KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve buradaki takip sonucunda sağkalan veya ölen HKHN hasta grupları arasında tek değişkenli analizlerde mortaliteyi etkileyebilecek olası faktörler saptandıktan sonra çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile mortalite için bağımsız risk faktörleri saptanmaya çalışıldı. Yapılan inceleme neticesinde APACHE II skorunun mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (p=0.005) (Tablo 22).

Tablo 22. Logistik regresyon analizine göre HKHN hastalarında mortaliteye etkili bağımsız risk faktörleri

Parametre	Wald değeri	P değeri	OR, %95 CI
Yatış APACHE II	7.993	0.005	1.248 (1.070-1.455)
Yatış SOFA	0.312	0.576	1.077 (0.831-1.394)
Nötropeni varlığı	0.058	0.810	1.211 (0.254-5.78)
YBÜ’de ABY gelişmesi	0.0001	0.983	0.981 (0.168-5.717)
YBÜ’de KCFT bozulması	3.028	0.082	5.118 (0.814-32.198)
YBÜ’de enfeksiyon gelişmesi	2.001	0.157	3.079 (0.648-14.632)

Hastalarda eşlik eden VOH varlığı, YBÜ’ye kabul nedeni KCFT bozukluğu ve/veya ileus olması, altta yatan romatolojik hastalık varlığı, YBÜ’de yeni gelişen *E. coli*, *Stenotrophomonas* ya da *Aspergillus*’a bağlı pnömoni varlığı, YBÜ’de kateterde *Klebsiella*, *Enterokok*, idrar ve/veya kateterde *Candida* üremesi olması halinde hiçbir hastanın yaşamadığı görüldü. Bu değişkenler için atfedilen mortalite %100 olarak değerlendirildi.

Hastaların YBÜ’de kalış süreleri karşılaştırıldığında sağkalan hasta grubunda ortalama 5.5 gün [3-9.25] ve ölen hasta grubunda ortalama 5 gün [3.25-9] olarak hesaplandı. İki grup arasında YBÜ’de kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.792).

4.3. YBÜ’de Yeni Enfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların

Karşılaştırılması

Yoğun bakıma yatıştan 48 saat ve sonrası enfeksiyon gelişen 38 hasta (%61.3) enfeksiyon olan gruba, gelişmeyen 24 hasta (%38.7) enfeksiyon olmayan gruba dahil edildi.

Demografik özellikler, altta yatan hematolojik hastalık, HKHN şekli, HLA uygunluğu, vericinin akraba olup olmaması, HKHN hazırlama rejimi, hastaların yoğun bakıma devralındığı tedavi ünitesi, yoğun bakıma yatış öncesinde yapılan hastalık değerlendirmesi ve HKHN ile yoğun bakıma yatış arasında geçen süre, yoğun bakım öncesi GVHH ve VOH bulunması, hematoloji yoğun bakımda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Yatış sebebi septik şok olan hastaların sayısı yoğun bakımda yeni enfeksiyon gelişen hastalarda, yeni enfeksiyon gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.047$). (Tablo 23). Bu iki grup arasında altta yatan kronik hastalıklar ve septik şok dışındaki yatış sebeplerinin benzer olduğu görüldü ($p>0.05$).

Yoğun bakımda yatış süresi enfeksiyon gelişen grupta enfeksiyon gelişmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun saptandı ($p=0.022$) (Tablo 23).

Enfeksiyon gelişmesi açısından risk faktörü olabilecek durumlar değerlendirildiğinde, yoğun bakımda yeni enfeksiyon olan ve olmayan gruplar

karşılaştırıldığında, nötropeni ve/veya engraftman varlığı, engraftman süresi, G-CSF desteği, mukozit varlığı ve immunsupresif tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. HKHN yapılan YBÜ’de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması

	Enfeksiyon olmayan (n=24)	Enfeksiyon olan (n=38)	p değeri
Yatış süresi, gün Ortanca [çeyrekler arası aralık]	4 [3-6]	7 [4-11]	0.022
Yatış sebebi septik şok (n, %)	11 (45,8)	27 (71,1)	0.047
Nötropeni (n, %)	13 (54.2)	18 (47.4)	0.602
Engraftman YBÜ’de(%)	3 (12.5)	7 (18.4)	0.727
Engraftman süresi, gün Ortanca [çeyrekler arası aralık]	1.5 [1-2]	2 [1-5]	1
G-CSF (n, %)	12 (50)	17 (44.7)	0.686
Mukozit (n, %)	14 (58.3)	14 (36.8)	0.098
İmmunsupresif tedavi (n, %)	14 (58.3)	20 (52.6)	0.660

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör

Yoğun bakımda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında; YBÜ’de yeni enfeksiyon gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yatışta daha fazla idrar sondası mevcut idi ($p=0.033$). Mekanik ventilatör ve/veya vazopressör desteğinde olmak, kateter bulunması, kateter tipi ve TPN alması bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo24).

Tablo 24. HKHN yapılan YBÜ’de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması

	Enfeksiyon olmayan (n=24)	Enfeksiyon olan (n=38)	p değeri
MV desteği			
IMV	5 (20.8)	5 (13.2)	0.722
NIMV	7 (29.2)	15 (39.5)	0.121
Vazopressör	6 (25)	12 (31.6)	0.578
Noradrenalin	6 (25.1)	10 (26.3)	0.908
Dopamin	1 (4.2)	3 (7.9)	1
Dobutamin	2 (8.3)	-	0.146
İdrar sondası	12 (50)	29 (76.3)	0.033
Santral kateter	13 (54.2)	19 (50)	0.749
Kalıcı	11 (45.8)	12 (31.6)	0.249
Femoral	-	2 (5.3)	0.518
Juguler	1 (4.2)	5 (13.2)	0.391
Subklavian	12 (50)	12 (31.6)	0.185
TPN	3 (12.5)	2 (5.3)	0.366
Santral	2 (8.3)	1 (2.6)	1
Periferik	1 (4.2)	1 (2.6)	1

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilatör, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, NIMV: Non-ınvaziv mekanik ventilasyon, TPN: Total parenteral nütrisyon

Yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında antimikrobiyal tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. HKHN yapılan YBÜ’de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda antimikrobiyal tedavinin karşılaştırılması

	Enfeksiyon olmayan (n=24)	Enfeksiyon olan (n=38)	p değeri
Antimikrobiyal (n, %)	24 (100)	36 (97.4)	0.518
Profilaktik (n, %)	13 (54.2)	23 (60.5)	0.621
Antiviral profilaksi	12 (50)	19 (50)	1
Antifungal profilaksi	7 (29.2)	9 (23.7)	0.631
PCP profilaksisi	3 (12.5)	7 (18.4)	0.727
Antibakteriyel profilaksi	1 (4.2)	3 (7.9)	1
Empirik (n, %)	22 (91.7)	34 (89.5)	1
Kesin etkene yönelik (n, %)	11 (45.8)	23 (60.5)	0.257

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, PCP: Pnömosistis carini

HKHN yapılan hastaların YBÜ’ye kabulünde bakılan laboratuvar değerleri yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda karşılaştırıldığında, giriş Platelet değerinde ve çıkış albümin değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (Tablo26).

Tablo 26. Yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen HKHN hastalarında YBÜ'ye giriş ve çıkışta bakılan laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Enfeksiyon olmayan (n=24)		Enfeksiyon olan (n=38)		p	Enfeksiyon olmayan (n=24)		Enfeksiyon olan (n=38)		p
	Giriş laboratuvar değerleri (ortanca değerler)		laboratuvar değerleri [çeyrekler]		değerleri arası	Çıkış laboratuvar değerleri (ortanca değerler)		laboratuvar değerleri [çeyrekler]		değerleri arası
Hb (g/dL)	7.7	[6.62-8.82]	8	[6.98-9.45]	0.444	7.85	[7.3-8.475]	7.6	[7-9]	0.828
BK (/mm³)	1250	[142-5400]	2085	[172-5097]	0.729	2400	[182-5147]	1300	[194-6050]	0.906
PMNL (/mm³)	372	[10-4287]	840	[60-2900]	0.66	990	[20-3120]	850	[13-3437]	0.816
PLT (/mm³)	19300	[6925-68075]	35850	[21875-112500]	0.034	34000	[21050-42500]	36000	[14325-63950]	0.908
CRP (mg/dL)	166	[94-269]	235	[113-319]	0.178	99	[42-189]	150	[82-290]	0.276
Prokalsitonin (ng/mL)	1.4	[0.5-3.9]	4.4	[0.55-23]	0.102	1.9	[0.275-5.625]	3.5	[0.3-18.8]	0.386
INR	1.1	[1.09-1.36]	1.4	[1.1-1.6]	0.108	1.2	[1.05-1.335]	1.27	[1-1.5]	0.709
Glukoz (mg/dL)	134	[103-161]	142	[120-176]	0.394	131.5	[105-162]	146	[112-171]	0.344
Sodyum (mEq/L)	137	[134-138]	134	[131-139]	0.451	138	[133-145]	138	[134-145]	0.868
Potasyum (mEq/L)	4	[3.5-4.2]	4	[3.4-4.5]	0.983	3.75	[3.425-4.2]	4	[3.6-4.6]	0.117
Fosfor (mg/dL)	3.7	[2.5-5.4]	3.4	[2.3-4.6]	0.823	3.7	[2.7-4.6]	3.7	[3.05-5.25]	0.251
BUN (mg/dL)	37	[12-52.25]	29.5	[18.75-43.75]	0.925	37	[22.75-55.75]	40	[26.75-70.25]	0.366
Kreatinin (mg/dL)	1.3	[0.625-2.2]	1.2	[0.6-2.33]	0.977	1.1	[0.7-2.2]	0.95	[0.5-2.275]	0.539
AST (U/L)	21	[13-36]	26	[14.75-56]	0.266	23.5	[16.25-49.25]	34	[14.25-93]	0.446

ALT (U/L)	12.5 [10.25-17.75]	18.5 [9.75-41.25]	0.113	13 [10.25-28.25]	26 [13.25-47.25]	0.104
Albümin (g/dL)	2.8 [2.4-3.2]	2.7 [2.2-3]	0.277	2.7 [2.4-2.9]	2.3 [2-2.7]	0.027
T. Bil (mg/dL)	0.9 [0.6-3.25]	0.85 [0.5-1.83]	0.25	1.15 [0.775-2.425]	1.3 [0.7-2.65]	0.851
D. Bil (mg/dL)	0.4 [0.2-2]	0.33 [0.1-1.2]	0.215	0.5 [0.175-1.375]	0.5 [0.2-1.45]	0.976
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz küre, PMNL: Polimorfonükleer lökosit, PLT: Platelet, CRP: C reaktif protein, INR: International normalization ratio, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, T.Bil: Total bilirubin, D.Bil: Direk bilirubin						

Hematoloji yoğun bakımda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında, APACHE II, giriş SOFA, giriş GKS, giriş RIFLE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çıkış SOFA skoru enfeksiyon gelişen grupta gelişmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.014$). Çıkış RIFLE skoruna bakıldığında ise enfeksiyon gelişen grupta, gelişmeyen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda renal yetmezlik geliştiği saptandı ($p=0.032$).

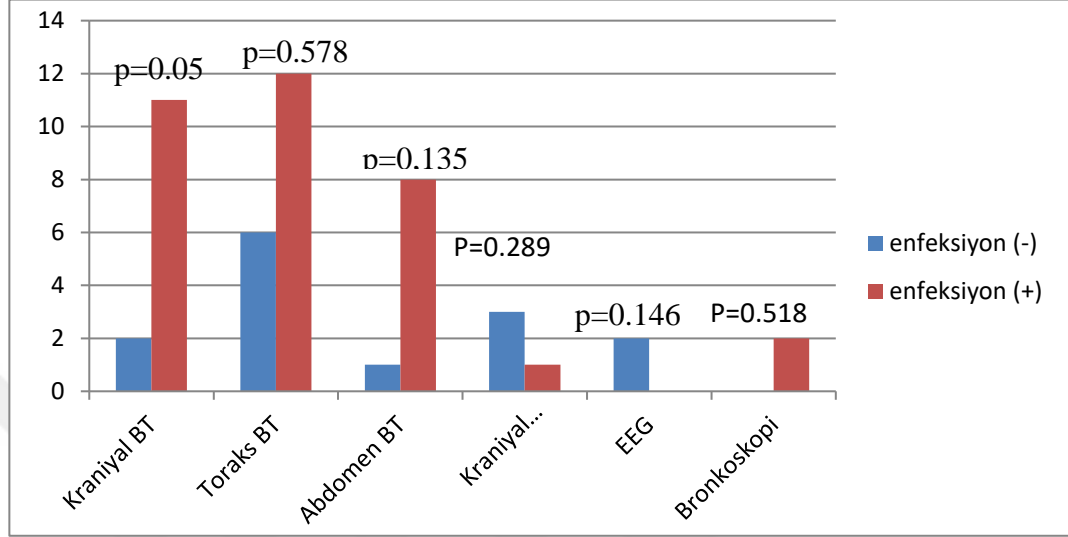
Tablo 27. HKHN yapılan YBÜ’de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda yatış APACHE II, giriş ve çıkış SOFA, giriş GKS, giriş ve çıkış RIFLE skorlarının karşılaştırılması

	YBÜ giriş			YBÜ çıkış		
	Enfeksiyon olmayan (n=24)	Enfeksiyon olan (n=38)	p	Enfeksiyon olmayan (n=24)	Enfeksiyon olan (n=38)	p
APACHE II [çeyrekler arası genişlik]	19,5 [14-26]	23 [17.75-32]	0.093			
SOFA [çeyrekler arası genişlik]	8 [6-11.75]	8 [5-11.25]	0.919	5,5 [4-12,5]	15 [4-19]	0.014
GKS [çeyrekler arası genişlik]	14 [11.25-14]	13.5 [11-15]	0.6			
RIFLE (%)						
Risk yok	9 (37.5)	15 (39.5)	0.791	11 (45.8)	14(36.8)	0.290
Risk	5 (20.8)	8 (21.1)	1	6 (25)	6 (15.8)	0.511
Hasar	6 (25)	7 (18.4)	1	3 (12.5)	4 (10.5)	0.696
Yetmezlik	2 (8.3)	7 (18.4)	0.462	2 (8.3)	13(34.2)	0.032
Son dönem	2 (8.3)	1 (2.6)	0.554	2 (8.3)	1 (2.6)	0.554

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, GKS: Glasgow koma skoru, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment

Yoğun bakım takibinde, yeni enfeksiyon gelişen grupta kraniyal BT ile görüntüleme oranı yeni enfeksiyon gelişmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.05) (Şekil 3).

Şekil 3. Yoğun bakımda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında yapılan görüntüleme işlemlerinin karşılaştırılması



HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, EEG: Elektroensefalografik görüntüleme

YBÜ’de gelişen komplikasyonlara bakacak olursak, entübe edilen, septik şok gelişen ve/veya ölen hastaların sayısı, yoğun bakımda yeni enfeksiyon gelişen hasta grubunda gelişmeyen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 27).

Tablo 28. HKHN yapılan YBÜ’de takip edilen hastalarda yeni enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda ortaya çıkan diğer komplikasyonların karşılaştırılması

	Enfeksiyon olmayan (n=24)	Enfeksiyon olan (n=38)	p değeri
Komplikasyonlar (n,%)			
Entübasyon (n, %)	8 (33.3)	23 (60.5)	0.037
Septik şok (n, %)	10 (41.7)	26 (68.7)	0.038
ABY (n, %)	14 (58.3)	29 (76.3)	0.135
Aralıklı H/D (n, %)	5 (20.8)	9 (23.7)	0.794
Sürekli H/D (n, %)	2 (8.3)	9 (23.7)	0.178
GVHH (n, %)	3 (12.5)	9 (23.7)	0.339
KCFT bozukluğu (n, %)	11 (45.8)	20 (52.6)	0.602
İntrakraniyal kanama (n, %)	5 (20.8)	3 (7.9)	0.242
Exitus	7 (29.2)	21 (55.3)	0.044
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ABY: Akut böbrek yetersizliği, H/D: Hemodiyaliz, GVHH: Graft-versus-host hastalığı, KCFT: Karaciğer fonksiyon testi			

YBÜ’de enfeksiyon gelişimi için tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan bazı parametreler ile (yatış süresi, giriş platelet değerleri, yatışta septik şok olması, ybü’de septik şok gelişmesi) çok değişkenli analiz yapıldı. Enfeksiyon gelişimi için bağımsız risk faktörü bulunamadı.

YBÜ’de enfeksiyon gelişimi ile nakil tipi, GVHH olması, nötropenik olması, mukozit varlığı, yatışta santral kateter varlığı ve profilaktik antibiyotik kullanıyor olup olması arasında korelasyon varlığına bakıldı. Anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo 28).

Tablo 29. YBÜ’de enfeksiyon gelişimi ile bazı parametreler arasındaki bağlantının (korelasyonun) araştırılması

YBÜ’de gelişimi	enfeksiyon	Korelasyon katsayısı	P değeri
Nakil tipi		-0.063	0.628
GVHH varlığı		-0.018	0.888
Nötropeni varlığı		-0.066	0.609
Mukozit varlığı		-0.210	0.101
Yatışta santral kateter varlığı		-0.041	0.754
Profilaktik antibiyotik		0.06	0.62

5.TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) günümüzde bazı solid ve hematolojik maligniteler ile birçok doğumsal ve edinsel hematopoetik sistem hastalıklarına sahip hastalar için uygulanan etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak bu nakiller esnasında erken veya geç dönemde ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların bir kısmı hayatı tehdit edici boyutlara ulaşır ve takip ve tedavisinde yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulabilmektedir. Pulmoner komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği, iskemi veya kanama tarzı serebrovasküler olaylar, toksik ensefalopatiler, sepsis/septik şok ve çoklu organ yetmezliği (ÇOY) bu grup hastalarda yoğun bakım desteğinin en fazla gerektiği klinik durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tablolar içerisinde de erken veya geç dönemde gelişen enfeksiyonlar, hastanede kalış süresinin uzamasına, hasta bakım maliyetlerinin artmasına ve en önemlisi mortalitede ciddi artışlara neden olarak önemli bir yer tutmaktadır [1,2].

Çalışmamızda en sık yoğun bakım yatış nedenleri incelendiğinde; %60.3 hasta ile sepsis/septik şokun ilk sırada yer aldığı, %54 hastanın da pulmoner nedenlerle (akut solunum yetmezliği, aspirasyon, üst ve alt hava yolu bozuklukları) YBÜ'ye kabul edildiği görüldü. Bu grup hastalarda yoğun bakıma kabul nedeni olarak birçok çalışmada solunum sistemi ile ilişkili sebepler birinci sırada yer almaktadır [1,2,7,9,10,59-64]. Lindgaard ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada %72.2 gibi yüksek bir oranla solunum yetmezliği en sık yoğun bakıma yatış nedenini oluşturmaktadır [65]. Literatürde sepsis ile ilişkili hemodinamik

instabilite yoğun bakıma kabul nedenleri arasında ortalama %18.4 gibi bir değerle ikinci sırayı almaktadır [1]. Paz ve ark.'nın ile Soubani ve ark.'nın çalışmalarında sepsis yatış nedenlerinin sırası ile %27 ve %23'ünü oluşturmaktadır [7,66]. Farklı olarak Nakamura ve ark.'nın çalışmasında ise en sık yatış nedeni akut böbrek yetmezliği olup %36 olarak saptanmıştır [67]. HKHN yapılan hastalarda yoğun bakıma yatış nedenleri arasındaki bu farklılık, nakil özellikleri ile ilişkili olabileceği gibi merkezler arasında hastaların yoğun bakıma nakline karar vermede kullanılan kriterler arasındaki farklılık ile ilişkili de olabilir. Merkezimizde özellikle mekanik ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği ile yüksek doz vazopressör kullanımı gerektiren şok varlığı bu grup hastalarda yoğun bakıma transfer zamanına karar vermede anahtar rol oynamaktadır. Bu durum literatürle karşılaştırdığımızda yatış nedeni olarak daha yüksek oranlarda septik şok ve solunum yetmezliği saptamamıza neden olmuş olabilir. Merkezimizde RRT gerektiren ABY, kan ürünü replasmanı ve yakın hemodinamik monitörizasyon gerektiren GİS kanama gibi durumların deneyimli hekimler tarafından kemik iliği nitesi ve/veya hematoloji servis şartlarında da takip edilebiliyor olması ve hasta sayımızın düşük olması yatış nedenleri arasındaki bu farklılığı etkileyen diğer faktörler olabilir.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ile, primer hematolojik hastalık ve yoğun bakım yatışı sırasında hastalık durumu, altta yatan kronik hastalıklar, nakil tipi, kök hücre kaynağı, AKHN'de HLA uygunluğu, daha önce nakil yapılmış olması ve nakil hazırlık rejimi gibi nakil ilişkili karakteristik

bilgiler incelendiğinde yaptığımız çalışmada bu değerlerin yoğun bakım mortalitesi ile ilişkili olmadığını saptadık. Yoğun bakım mortalitesini etkileyen faktörleri araştıran birçok çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, AKHN hastalarında mortalite OKHN'e göre daha yüksek bulunmuştur [6-8,10,11,13, 19,62]. Becerra ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada AKHN yapılan hastalarda mortalite %28 iken, OKHN yapılanlarda %12 bulunmuş ve bu fark otolog nakillerde GVHH gelişmemesi ile açıklanmıştır [68]. Benz ve ark.'nın allogeneik HKHN yapılan hastalarda yaptığı bir çalışmada HLA uyumsuzluğunun yoğun bakım ihtiyacını artırdığı ancak mortaliteyi etkilemediği görülmüş, bunun sebebi ise HLA uyumsuzluğu olan hastalara daha fazla immunsupresif tedavi verilmesi olarak gösterilmiştir [63]. Nakamura ve ark.'nın çalışmasında ise aynı hastaya yapılan HKHN sayısı arttıkça, hazırlama rejimleri ve transplantasyon sonrası verilen tedavilerin toksisitesine bağlı olarak mortalitenin de arttığı görülmüştür [67]. Bizim çalışmamızda bu farkların ortaya konamamış olması çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızla benzer olarak; Lingaard ve ark.'nın çalışması altta yatan kronik hastalıkların, Pene ve ark.'nın çalışması ise yoğun bakıma yatış öncesi hastalık durumunun mortaliteyi etkilemediğini telkin etmektedir [60,65]. Yine bu durum da her üç çalışmada da hasta sayısının yetersizliği ile açıklanabilir. Çalışmamızda yoğun bakıma yatışta GVHH tedavisi için siklosporin verilen hastalarda mortalitenin artmasına benzer şekilde, Pene ve ark.'nın çalışmasında da GVHH tedavisinde steroid verilen hastalarda mortalite daha yüksek saptanmıştır [60].

Nakil hazırlık rejimlerine spesifik komplikasyonlar açısından incelendiğinde, biz bu çalışmada literatürden farklı olarak GVHH ve/veya VOH varlığı açısından artmış bir mortalite oranı saptayamadık. Benz ve ark.'nın yaptığı çalışmada GVHH gelişenlerde yoğun bakım ihtiyacının 8 kat fazla geliştiği, Escobar ve ark.'nın çalışmasında ise yoğun bakımda akut GVHH gelişenlerde mortalitenin 4 kat arttığı görülmüştür [63,64]. Boyacı ve ark.'nın çalışmasında %29 hastada VOH öyküsü varlığı ve artmış mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [2]. Bu durum çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği gibi çalışmanın geriye dönük karakterinden dolayı mevcut GVHH'nin klinik derecelendirmesini çalışmaya dahil edemediğimiz için de olabilir. Nakil hazırlık rejimine sekonder diğer komplikasyonlara baktığımızda Nakamura ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya benzer şekilde, yoğun bakıma kabulde nötropenik olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu saptadık [67].

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarında YBÜ seyri üzerine etkili prognostik faktörleri incelemek için yaptığımız tek değişkenli analizlerde yatışta vazopressör ihtiyacının ve santral kateter bulunmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Bu durum hasta popülasyonumuzda yoğun bakıma kabul nedeni olarak septik şokun, septik şok nedeni olarak da kateter enfeksiyonunun yüksek oranda saptanmasının bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde de bu hasta grubunda vazopressör desteği gerektiren şokun en sık sebebi septik şok olarak karşımıza çıkmaktadır ve tek başına artmış mortalite ile ilişkisi net olarak tanımlanmıştır [5,62].

Yoğun bakımda gelişen komplikasyonlar incelendiğinde, enfeksiyonlar HKHN yapılan hastaların hem YBÜ'ye kabulü öncesinde hem de hastaların YBÜ'deki takipleri sırasında oldukça yüksek oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyon gelişme riskini artıran faktörlere baktığımızda, çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, primer hematolojik hastalık ve altta yatan kronik hastalıkları ile nakil tipi, uygulanan hazırlama rejimi gibi nakil özellikleri arasında bir ilişki saptamadık. Cesar ve ark.'nın HKHN sonrası ilk 12 ayda gelişen enfeksiyon ilişkili komplikasyonları inceleyen ve 210 hastadan oluşan bir çalışmada, AKHN yapılan 66 hastada, OKHN yapılan 144 hastaya oranla daha fazla enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Bu durumun allogeneik nakillerde daha uzun süren nötropeni dönemi olması ve daha uzun hastane yatışı gerektirmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [69]. Kumar ve ark.'nın 291 179 hastaya yapılan HKHN sonrası, ciddi sepsis gelişen olguları incelediği geniş kapsamlı retrospektif çalışmada ise, allogeneik nakillerde otolog nakillere oranla sepsis ilişkili mortalitenin iki kat arttığı görülmüştür [70]. Biz çalışmamızda her iki gruptaki hasta sayımızın da az olması ve hastaların yoğun bakıma nakil sonrası daha geç dönemde, ortanca değer olarak 189.5 gün sonra kabul edilmesi nedeni ile nakil tipi ile ilişkili bu farkı göremediğimizi düşünmekteyiz.

Literatürde Gjaerde ve ark.'nın yaptığı, myeloablatif ve myeloablatif olmayan hazırlama rejimi kullanılarak AKHN yapılan hastaları karşılaştırdığı tek merkezli bir kohort çalışmada, myeloablatif hazırlama rejimi kullanılan hastalarda daha

fazla oranda enfeksiyon geliştiği görülmüş ve bu durumun uygulanan myeloablatif hazırlama rejiminin daha fazla mukozit ve daha uzun süre nötropeni yapıcı toksik etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür [71]. Jing Ge ve ark.'nın tamamı akraba dışı vericiden ve myeloablatif hazırlama rejimi kullanılarak yapılan HKHN sonrası erken dönem kan dolaşım enfeksiyonlarını inceleyen bir çalışmada ise, TVI yapılan grupta yapılmayan gruba göre mukozal bariyerin bozulmasına bağlı olarak daha fazla enfeksiyon geliştiği görülmüştür [72]. Bizim çalışmamızda hazırlama rejimine bağlı olarak enfeksiyon riskinde ortaya çıkan bu farkın görülmemesi sebebi hem otolog hem allogeneik nakilleri çalışmamıza dahil etmemiz, farklı hazırlama rejimleri kullanmamız ve az sayıda hastaya TVI yapmış olmamızdan kaynaklanmış olabilir.

Literatürde HKHN hastalarında ortaya çıkan GVHH durumlarında, etkilenen organa göre mukoza bütünlüğünün bozulmasına ve tedavisinde immunsupresif ajanların kullanımına bağlı olarak enfeksiyon riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [71]. Bizim çalışmamızda hastalarda yoğun bakıma kabul öncesinde GVHH varlığı ve YBÜ'deki takip sırasında gelişen akut GVHH durumlarında enfeksiyon sıklığında artış saptanmadı. Bu durumun enfeksiyonların daha sıklıkla engraftman öncesi dönemde görülmesi ve çalışmamıza alınan hastalarda akuttan çok kronik GVHH bulunması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, literatürden farklı olarak hastaların YBÜ'ye kabul edilmesi sırasında nötropenik olması, engraftman gelişmesi ve mukozit varlığının

enfeksiyon riskindeki artışla ilişkisi gösterilemedi. Benzer şekilde YBÜ'ye kabulde immunsupresif tedavi alan ve almayan hastalardaki yeni gelişen enfeksiyon sıklığı arasında da fark saptanmadı. Cesar ve ark.'nın çalışmasında 7 günden uzun süre nötropenik olan hastalarda enfeksiyon sıklığı %60.5 saptanırken, nötropeni süresi 7 günden kısa olanlarda %39.5 olduğu belirtilerek, nötropeni varlığı kadar nötropeni süresinin de enfeksiyon riskinde artışa yol açtığı vurgulanmıştır [69]. Çalışmamızda beklenildiği gibi bu farkı gösterememiş olmamız, enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda nötropenik hasta sayımızın az olması ve çalışmanın geriye dönük karakterinden dolayı mevcut mukoziti olan hastaların klinik derecelendirmesini çalışmaya dahil edemememizden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre, hastalarda enfeksiyon gelişme riskini artıran faktörlerden birinin de yoğun bakımda kalış süresi olduğunu gördük. Beklenildiği gibi YBÜ'de yatış süresi uzadıkça enfeksiyon sıklığı da artmaktadır. Bu nedenle bu grup hastaların yoğun bakım ihtiyacının günlük olarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Geçtiğimiz 30 yıl içinde nötropenik hastalarda enfeksiyon etiolojisinde önemli değişimler olmuştur. 1980'lerden önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, nötropenik dönemde en sık izole edilen etkenlerin Gram negatif bakteriler olduğu görülmüştür [73]. 1980'lerden sonra nakil sonrası febril nötropenik dönemdeki bakteremi ataklarında Gram pozitif etkenler %55- 66'lara varan sıklıkta saptanmaya başlanmıştır [74-77]. Özellikle myeloablatif KT'lerin kullanılması

neticesinde oluşan ciddi mukozitlere bağı olarak flora bakterilerinin etyolojide daha sık rol alması, kalıcı damar içi kateter kullanımının artması ve profilakside Gram negatif bakterilere daha etkili ajanların kullanılması Gram pozitif bakteri oranının artışından sorumlu tutulmuştur [55]. Nakil sürecinde kinolon profilaksisinin kullanması ile birlikte Gram negatif sepsislerde azalma olsa da, virilans streptokoklar ve diğer Gram pozitif koklara bağı enfeksiyon sıklığında artış olduğu görülmüştür. Gram pozitif bakteriler özellikle KNS'ler ve *S. aureus*, bakteriyolojik olarak dökümante enfeksiyon kültürlerinde daha baskın hale gelmiştir [54,56]. Ancak yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde Gram negatif bakterilere bağı gelişen enfeksiyon oranının tekrar arttığı vurgulanmıştır [53].

Literatürdeki bakteriyel etyolojideki bu değişimlerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da YBÜ'ye yatışta 17 hastada (%43.5) Gram pozitif, 21 hastada (%53.8) Gram negatif bakteri üremesi mevcut idi. Gram negatif etkenler çoğunlukta olmasına rağmen, Gram pozitif bakterilerin daha fazla artmış mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. Bu durumun, çalışmamızda daha önce belirttiğimiz gibi santral kateter uygulamasının mortaliteyi arttırması, santral kateteri olan hastalarda daha fazla Gram pozitif enfeksiyon saptanması, dolayısıyla da Gram pozitif etkenlerin mortaliteyi arttırması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Cesar ve ark.'nın 210 HKHN hastası ile yaptığı çalışmada, 109 hastada toplam 184 dökümante enfeksiyon saptanmış ve çalışmamızla benzer şekilde bu enfeksiyonların %64.5'unda Gram negatif, %35.4'ünde Gram pozitif etkenler izole edilmiş. Schuster ve ark.'nın 444 hasta ile yaptığı çok merkezli ve prospektif

bir kohort çalışmasında ise %52 oranında bakteremi görülmüş ve Gram pozitif etkenler çoğunlukta olmasına rağmen, Gram negatif etkenlere bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır [78]. Ancak bu çalışmada hastaların tamamına allogeneik nakil yapıldığına ve hastaların yoğun bakım şartlarında takip edilmediğine dikkat çekmek gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde HKHN yapılan hastalarda fungal enfeksiyon gelişme riski %6-33 arasındadır [79]. Çalışmamızda da benzer şekilde 10 hastada (%25.6) mantar üremesi olmuş ve fungal enfeksiyonun mortaliteyi arttırdığı görülmüştür. Cesar ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi fungal enfeksiyonlarla birlikte mortalitenin arttığı görülmüş ve benzer şekilde profilakside antifungal ajan olarak flukanazol kullanılmıştır [69]. Flukanazol ile profilaksi uygulanmasının filamentöz mantarlara karşı yeterli etkinlikte olmadığı bilinmektedir [80]. Bu durum muhtemel bir mantar enfeksiyonundan şüphelenildiğinde ampirik tedavinin mümkün olduğunca erken dönemde başlanmasının mortaliteyi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yoğun bakıma yatışta %12.7 hastada CMV pozitifliği saptanmasına rağmen hiçbir hastada PCP saptanmamıştır. Schuster ve ark.'nın kohort çalışmasında %4 oranında CMV pozitifliği, %1 oranında da PCP saptanmıştır [78]. Merkezimizde PCP profilaksisinde TMP-SMX kullanılmaktadır ve yeterli etkinlikte olduğu görülmektedir. Ancak yüksek CMV pozitifliği saptanması, çalışmamızın geriye dönük karakterinden dolayı hastaların mevcut klinik durumunun çalışmaya dahil edilememesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza alınan hastalardan yatışta %63.5’unda pnömoni, %31.7’sinde kateter enfeksiyonu, %14.3’ünde idrar yolu enfeksiyonu, %4.8’inde intraabdominal enfeksiyon kliniği mevcut idi. Pnömoni klinik olarak daha fazla saptanmasına rağmen, mikrobiyolojik yöntemlerle %22.2 hastanın balgam, boğaz ve/veya DTA kültüründe mikroorganizma izole edilebildi. Kateter ve idrar yolu enfeksiyonlarının tümü mikrobiyolojik yöntemlerle dökümante edildi. İdrar yolu enfeksiyonunun artmış mortaliteyle ilişkili olduğu gösterildi. Cesar ve ark.’nın çalışmasında %19 oranı ile en sık pnömoni, %13.3 oranında kateter enfeksiyonu, %14.3 oranında da idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır ve pnömoni gelişimi ile artmış mortalite arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir [69]. Çalışmamızda pnömoni oranının çok daha yüksek saptanmasının nedeni yalnızca klinik ve/veya görüntüleme yöntemleri ile tanı konan hastaların da dahil edilmesi olabilir.

Yoğun bakım yatışından 48 saat ve sonrasında %60.3 hastada yeni enfeksiyon gelişti. %31.7 hasta ile en fazla pnömoni saptandı. Pnömoni bakteriyel etkenlerine bakıldığında tamamının Gram negatif olduğu görüldü. En sık etken olarak sadece kolistin duyarlı *Acinetobacter baumannii* izole edilirken, sırasıyla *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli* ve *Stenotrophomonas spp* diğer etkenler olduğu görüldü. Pnömoni nedeni ile takip edilen hastaların %34’ünde o sırada aldığı mevcut antibiyotiğe dirençli bir etken izole edildi. Antibakteriyel profilakside kullanılan kinolonlar Gram negatif bakteremi insidansını azaltmasına rağmen, bu bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonların ateş ataklarını, morbidite ve mortalitesini azaltmamaktadır. Ayrıca bu antibiyotik sınıfının çok yoğun

kullanımı, dirençli Gram negatif bakterilerin ortaya çıkmasında güçlü bir seçici etkiye sahiptir [81-82].

Çalışmamızda %25.4 hastada kateter enfeksiyonu gelişti. Etkenlerin dağılımına bakıldığında, Gram pozitif etkenlerin özellikle de KNS üremelerinin çoğunlukta olduğu görüldü. Literatürden farklı olarak sadece 1 hastada MRSA üremesi gelişti. Kateter ile ilişkili enfeksiyonları irdeleyen çalışmalara baktığımızda yoğun kemoterapi verilmiş hastalardaki kateter varlığının etken olarak Gram pozitif patojenlerin daha sık saptanmasına neden olduğu rapor edilmiştir [83,85]. İdrar yolu enfeksiyonlarına bakacak olursak, çalışmamızda %16 hastada idrar yolu enfeksiyonu geliştiği gözlenirken, *Klebsiella spp* ve *E. coli* başta olmak üzere Gram negatif etkenler çoğunlukta idi.

Etkenlerin dağılımı ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta ünitelere göre değişiklik göstermekle birlikte bu hasta grubunda enfeksiyon etkenleri çalışmamızda literatürle benzer özellikler göstermekteydi. Bizim çalışmamızda HKHN yapılan ve yoğun bakımda takip edilen hastalarda genel olarak enfeksiyon ilişkili komplikasyon gelişmesinin mortaliteyi artırdığı istatistiksel olarak da kanıtlanmıştır, ancak enfeksiyon etkenleri ayrı ayrı incelendiğinde hasta sayısının az olması nedeni ile mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir.

Yoğun bakımda gelişen enfeksiyon dışındaki diğer komplikasyonlara bakacak olursak, çalışmamızda YBÜ'de ABY gelişimi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. ABY varlığında sürekli HD uygulamasının mortaliteyi artırdığı

gösterilirken, aralıklı HD uygulanan hastalarda gösterilememiştir. Bu durum sürekli HD yönteminin hemodinamisi stabil olmayan, daha yüksek mortalite riski olan hastalarda tercih edilmesi ile açıklanabilir. Literatürde Lindgaard ve ark. ile Nakamura ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da RRT artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde Scales ve ark.'nın yaptığı toplum bazlı kohort analizinde de YBÜ'de uygulanan HD'nin mortalite üzerine etkili en güçlü iki bağımsız değişkenden biri olduğu tanımlanmıştır [8,65,67].

YBÜ'de kullandığımız skorlama sistemlerine baktığımızda; APACHE II ile yatış ve çıkış SOFA skorlarının ölen hasta grubunda anlamlı derecede yüksek, giriş GKS'nin de anlamlı derecede düşük saptanması birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir [2,4,7,10,59,62]. Lojistik regresyon analizi uyguladığımızda da APACHE II skorunun mortalite üzerine etkili bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Ancak literatürde APACHE II ve SOFA skorlama sistemlerinin, mortaliteyi öngörmede yeterli olmadığını telkin eden çalışmalar da mevcuttur. Nakamura ve ark.'nın yaptığı çalışma buna örnek olarak gösterilebilir [67]. Biz yoğun bakımımızda mevcut yoğun bakım prognostik skorlama sistemlerinin bu hasta popülasyonunda, özellikle de yüksek değerlerde, pahalı yoğun bakım destek modalitelerinin akılcı kullanımı açısından yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

Hematopoetik kök hücre nakli hastalarında yoğun bakım seyrinin incelendiği birçok çalışmada hastane ya da yoğun bakım taburculuğu sonrası ilk 30 günlük mortalite olarak adlandırılan kısa dönem mortalite %54-96 arasında bulunmuştur [2-5,7,9,10,60-62]. Yaptığımız çalışmada yoğun bakımdan taburculuk ya da diğer

servislere devir olarak tanımladığımız kısa dönemde sağkalım %55 iken, mortalite %45 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda daha düşük mortalite saptanmasının nedeni hastaların taburcu edildikten ya da servise devredildikten sonraki takiplerinin çalışmaya alınmaması, otolog nakillerin diğer çalışmalara oranla daha fazla yapılması gibi durumlarla ilişkili olabileceği gibi, merkezler arası yoğun bakıma kabul kriterlerinin, tedavi kararlarının ve imkanların farklı olması ile ilişkili de olabilir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Bunların başında geriye dönük karakterde olması ve az sayıda hasta içermesi gelmektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması YBÜ seyri açısından önemli olan prognostik faktörleri saptamada literatürden farklı sonuçlar ve oranlar elde etmemize yol açmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda yoğun bakım ünitesine kabul esnasında son 24 saatte bakılan laboratuvar değerleri ve YBÜ'ye kabul esnasında hemşire gözlemlerine ilk kayda alınan vital bulgular esas alınmıştır, ancak bu veriler hastaların yoğun bakıma transferine ilk karar verilen andaki değerlerinden bir miktar farklılık gösterebilir. Çalışmamızın tek merkezli olması, geriye dönük olması ve az sayıda hastayı içermesi nedeniyle sonuçların genellenmesi de mümkün değildir.

Çalışmamızı güçlü yanları ise, birçok hastalıkta kullanımı yaygınlaşan HKHN'in ülkemizde giderek daha sık uygulanmaya başlaması ile birlikte bu hasta grubunda gereken yoğun bakım desteğinin seyri, bu süreçte etkili olabilecek faktörlerin tespiti açısından ülkemizde yapılan az sayıdaki çalışmadan biri olmasıdır. Sadece kliniğimizdeki HKHN hastalarının yoğun bakım dinamiklerini

özetlemekle kalmayıp, bu konuda yayınlanmış birçok çalışmanın sonuçları ile bire bir karşılaştırma yapılmıştır. Bu hasta grubunda YBÜ desteği gereken durumların tanımlanması, YBÜ'ye nakil edilen hastalarda enfeksiyon ilişkili komplikasyonlar başta olmak üzere mortalite ile ilişkili durumların ve önlenmesi için gerekli tedavilerin tespiti açısından hekimlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya aldığımız 62 hastanın %60.3'ü erkek, yaş ortanca değeri 55.5 [34.25-62] ve %57.1'i AKHN hastasıdır.
2. Yoğun bakıma yatış sebeplerinden %60.3 görülme sıklığı ile birinci sırada septik şok, solunum yetmezliği de %54 gibi yüksek bir oranla ikinci sırada yer almaktadır. Yatış nedeni genel durum bozukluğu olması ve ileus varlığı ölen hasta grubunda sağkalan hastalara göre daha yüksek orandadır.
3. HKHN hastalarında, yoğun bakım seyri üzerine etkili prognostik faktörleri tespit etmeye çalıştığımız tek değişkenli analizlerde, ölen hasta grubunda, YBÜ'ye kabul esnasında nötropenik olan, GVHH tedavisinde immunsupresif ajan olarak siklosporin kullanılan, santral kateter bulunan ve/veya vazopressör desteği altında olan, IMV desteği uygulanan hasta sayıları daha fazladır. Yaş, cinsiyet, nakil tipi, hazırlama rejimi, HLA uygunluğu ve GVHH insidansı açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur.
4. Yoğun bakım ünitesine kabulde bakılan APACHE II prognostik skoru ve SOFA gibi organ yetmezlik skoru ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, GKS'u ise anlamlı derecede düşüktür. Yoğun bakım çıkışında bakılan SOFA ve RIFLE gibi organ yetmezlik skorları da yine ölen hasta grubunda olduğu gibi yoğun bakımda yatarken yeni enfeksiyon gelişen grupta da istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir.
5. Laboratuvar parametrelerinde YBÜ'ye kabulde BK, PMNL, Na, INR ve bilirubin değerleri, YBÜ çıkışında ise hemoglobin, beyaz küre, nötrofil,

platelet, CRP, prokalsitonin, INR, fosfor, BUN, Kreatinin, albümin ve bilirubin değerleri ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir.

6. Yoğun bakım ünitesine yatışta bulunan enfeksiyon odaklarına bakıldığında; idrar yolu enfeksiyonu sıklığı, enfeksiyon etkenlerine bakıldığında ise Gram pozitif ve mantar üremesi, ölen hasta grubunda daha yüksektir. Yine ölen hasta grubunda yeni enfeksiyon gelişen hasta sayısı sağkalan gruptan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazladır.
7. Yoğun bakım ünitesinde yeni enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü oluşturacak durumlara bakıldığında, yatış süresi yeni enfeksiyon gelişen grupta gelişmeyen gruptan uzundur. Ayrıca yatış nedeni septik şok olan hastalar yeni enfeksiyon gelişen grupta daha yüksektir. Yoğun bakımda en sık pnömoni gelişirken, en sık izole edilen bakteriler *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas* ve *Klebsiella spp*'dir. Kateter enfeksiyonu etkenlerinde en sık KNS, idrar yolu enfeksiyonlarında ise *Klebsiella spp.* ve *E. coli* saptanmıştır.
8. Yoğun bakım ünitesinde gelişen enfeksiyon dışındaki komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde ise entübe olan, KCFT bozulan, ABY gelişen ve/veya sürekli HD yapılan hasta sayısı ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir.
9. Tek değişkenli analizlerde mortalite üzerine etkili olduğu saptanan prognostik faktörler, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlıdır.

10. Çalışmada incelenen 62 hastanın 28'i yoğun bakım sürecinde ölmüştür, geriye kalan 34 hastadan biri eve taburcu edilirken diğer 33 hasta servislere devredilmiştir. Yoğun bakımdan taburculuk ya da diğer servislere devir olarak tanımlanan kısa dönem sağkalım %45.2'dir.



7. KAYNAKLAR

1. Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. *Crit Care Clin* 2010; 26: 133-150.
2. Boyacı N, Aygencel G, Turkoglu M, et al. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis. *Hematology* 2014; 19: 338-345
3. Denardo SJ, Oye RK, Bellamy PE. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med* 1989; 17(1): 4-6.
4. Jackson SR, Tweeddale MG, Barnett MJ, Spinelli JJ, Sutherland HJ, et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(7): 697-704.
5. Kew AK, Couban S, Patrick W, Thompson K, White D. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(3): 301-305.
6. Letourneau I, Dorval M, Bélanger R, Légaré M, Fortier L, et al. Acute renal failure in bone marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. *Nephron* 2002; 90(4): 408-412.
7. Paz HL, Crilley P, Weinar M, Brodsky I. Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest* 1993; 104(2): 527-531.
8. Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, Sibbald WJ, Redelmeier DA. Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients: a population-based cohort analysis. *Crit Care* 2008; 12(3): R77.
9. Torrecilla C, Cortés JL, Chamorro C, Rubio JJ, Galdos P, et al. Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. *Intensive Care Med* 1988; 14(4): 393-398.
10. Trinkaus MA, Lapinsky SE, Crump M, Keating A, Reece DE, et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(5): 411-415.
11. Barnes RA, Stallard N. Severe infections after bone marrow transplantations. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(5): 362-6.
12. Ninin E, Milpied N, Moreau P, et al: Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 41-47.

13. Rippon H, Bishop A. Embryonic stem cells. *Cell Proliferation* 2004; 37(1): p. 23-34.
14. Leung AY, Kwong YL. Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies. *British Medical Bulletin* 2010; 93:85-103.
15. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36(4): p. 507-515
16. Kernan NA, Flomenberg N, Dupon B, et al: Graft rejection in recipients of T-cell depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia: Identification of Host-Derived Antidonor Alloctyotoxic T Lymphocytes 1. *Transplantation* 1987; 43(6): p. 842-847.
17. Gratwohl A, Schwendener A, Rocha V, et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 43(4): p. 275-291.
18. Beelen DW, Ottinger HD, Elmaagacli AH, et al: Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling or alternative family donors in patients with hematologic malignancies: a prospective comparison on clinical outcome, immune reconstitution, and hematopoietic chimerism. *Blood* 1997; 90(12): 4725-4735.
19. Elmaagacli AH, Peceny R, Steckel N, et al; Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003; 101(2): 446-453.
20. Kollman C, Howe CWS, Anasetti C, et al; Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001; 98(7): 2043-2051.
21. Hoffman R, Benz ESS, Furie B, Cohen H, Silberstein L. Hematopoietic Stem cell transplantation. In: *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd edition, New York: Churchill Livingstone, 2005; pp. 1551-69.
22. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330(12): 827-38
23. Ljungman P, Gratwöhl A. Indications and current practice for allogeneic and autologous HSCT for haematological diseases, solid tumours and immune diseases. cap. 17: 319-326 in Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A e Masszi T. in *The EBMT Hand Book-haematopoietic Stem Cell Transplantation-EBMT/ESH*, Forum Service Editore Itália-. 2008.

24. Appelbaum FR. Hematopoietic Cell Transplantation In: Kasper DL, Braunurald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: Mc Graw Hill, 2005; 668-672.
25. Bensinger WI, Buckner CD. Preparative regimens. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. 2nd ed. Boston, Massachusetts: Blackwell Science, 1999: 123-34.
26. McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation: early promise and limitations. *Oncologist*. 2000; 5(6): 487-96.
27. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(10): 1143-238.
28. Eapen M, Rocha V. Principles and analysis of hematopoietic stem cell transplantation outcomes: the physician's perspective. *Lifetime Data Ana* 2008; 14(4): 379-388.
29. Avril M, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Antiinfective prophylaxis with ceftazidime and teicoplanin in children undergoing highdose chemotherapy and bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*. 1994; 11(1): 63-73.
30. Teinturier C, Hartmann O, Lemerle J, Benhamou E, Maraninchi D. Prevention of Gram-positive infections in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial of vancomycin. *Pediatr Hematol Oncol*. 1995; 12(1): 73-7.
31. Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42(1): 70-2.
32. Tan BH, Chlebicka NL, Low JG, Chong TY, Chan KP, Goh YT. Use of the cytomegalovirus pp65 antigenemia assay for preemptive therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-world review. *Transpl Infect Dis*. 2008; 10(5): 325-32.
33. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al; European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46(5): 709-718.
34. Hartmann O, Avril M, Brugieres L, et al; Antiinfective prophylaxis with ceftazidime and teicoplanin in children undergoing high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. *Pediatric Hematology and Oncology* 1994; 11(1): 63-73.

35. European School of Haematology. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 5th ed. Paris: EBMT; 2008
36. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730-751.
37. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation 2000; 6: 659-734.
38. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4): e56-93.
39. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(11): 1412-45.
40. Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Bloodstream and central line isolates from hematopoietic stem cell transplant recipients: data from a developing country. *Transpl Infect Dis*. 2014; 16(1): 98-105.
41. Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir Mon*. 1997; 8(1): 198-208. 48.
42. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thinsection CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169(5): 1347-53.
43. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997: 69-121.
44. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med*. 1984; 76(6): 1027-34.
45. ACCP/SCCM Consensus. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Crit Care Med* [Internet]. 1992; 20(6): 864-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597042>
46. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Intensive Care Medicine*. 2003. p. 530-8.

47. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2016; 315: 801–10.
48. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(9): 1103–10.
49. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(Suppl. 4): 240-5.
50. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(Suppl.1): 51-9.
51. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32 (Suppl. 1): 30-3.
52. Çağatay AA, Punar M, Nağacı M, et al. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nütropeni etkenleri. *Klinik Derg*. 2001; 14(1): 7-9.
53. Gençer S, Batirel A, Özer S. Febril nütropenik olgulardan infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Flora*. 2003; 8(3): 207-12.
54. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(3): 490-4.
55. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (Suppl. 1): 25-31.
56. Öztürk R. Febril nütropenide yeni etkenler ve antimikrobiklere karşı direnç [Özet]. In: 3. Febril Nütropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (27-29 Şubat 2004, Ankara) Özet Kitabı. Ankara: Febril Nütropeni Derneği, 2004: 15-25
57. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Spriggs H, Rolston K. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(3): 624-7.
58. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related

- Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7): 707-710.
59. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(3): 876-884.
 60. Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiéry G, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006; 24(4): 64364-9.
 61. Naeem N, Reed MD, Creger RJ, Youngner SJ, Lazarus HM. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 119-133.
 62. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG, et al; Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc* 1992; 67(2): 117-122.
 63. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, et al; Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(1): 62-5
 64. Escobar K, Rojas P, Ernst D, et al; Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Católica de Chile Hospital. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(1): 176-9.
 65. Lindgaard SC, Nielsen J, Lindmark A, et al; Prognosis of Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Recipients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective, Single-Centre Study. *Acta Haematol*. 2016; 135(2): 72-8.
 66. Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, Klein JL, Khanchandani G, et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004; 126(5): 1604-1611.
 67. Nakamura M, Fujii N, Shimizu K, et al; Long-term outcomes in patients treated in the intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2018; 108(6): 622-629.
 68. Galindo-Becerra S, Labastida-Mercado N, Rosales-Padron J, et al; Outcome of Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants Who Require Intensive Care Unit Support: A Single Institution Experience. *Acta Haematol*. 2015; 134(2): 119-24.
 69. César-Arcea A, Volkow-Fernández P, Valero-Saldaña LM, et al; Infectious Complications and Multidrug-Resistant Bacteria in Patients With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the First 12 Months After Transplant. *Transplant Proc*. 2017; 49(6): 1444-1448.

70. Kumar G, Ahmad S, Taneja A, et al; Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med.* 2015; 43(2): 411-21.
71. Gjaerde LI, Moser C, Sengeløv H , Epidemiology of bloodstream infections after myeloablative and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19(5).
72. Ge J, Yang T, Zhang L et al; The incidence, risk factors and outcomes of early bloodstream infection in patients with malignant hematologic disease after unrelated cord blood transplantation: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 654.
73. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(Suppl. 4): 240-5.
74. Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med.* 1986; 81(1A): 27-38.
75. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(Suppl. 1): 51-9.
76. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 (Suppl. 1): 30-3.
77. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(4): 533–40.
78. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, et al; Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(2).
79. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, et al; Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1190-1196.
80. Chen CY, Tsay W, Tang JL et al; Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1044-1051.
81. Wimperis JZ, Baglin TP, Marcus RE, Warren RE. An assessment of the efficacy of antimicrobial prophylaxis in bone marrow autografts. *Bone Marrow Transplant.* 1991; 8(5): 363-7.
82. Lew MA, Kehoe K, Ritz J, et al. Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1991; 51(3): 630-6.

83. Altuntaş F, Yıldız O, Eser B, Alp E, Sarı I, Çetin M, Sümerkan B, Ünal A. Microbiologically documented infections following peripheral blood stem cell transplantation: single center experience. *Turk J Haematol.* 2005; 22(3): 133-45.
84. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2): 257-72.
85. Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Bloodstream and central line isolates from hematopoietic stem cell transplant recipients: data from a developing country. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(1): 98-105.



8. ÖZET

Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yatan, Hematopoitik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Enfeksiyonlar ve Enfeksiyon Etkenlerinin Araştırılması

HKHN yapılan hastaların takipleri sırasında pek çok komplikasyon ortaya çıkabilmekte ve YBÜ'ye kabulleri gerekebilmektedir. Bu komplikasyonlardan erken veya geç dönemde gelişen enfeksiyonlar, hastanede kalış süresinin uzamasına, hasta bakım maliyetlerinde ve en önemlisi mortalitede ciddi artışlara neden olmaktadır.

Bu çalışmada enfeksiyon/enfeksiyonun eşlik ettiği komplikasyonlar nedeniyle erişkin hematoloji YBÜ'ye yatan veya üniteye yatarken enfeksiyon gelişen hematopoetik kök hücre nakli hastaları incelenerek, bir üniversite hastanesinin yerel bilgilerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmaya HKHN yapılmış, 01.01.2014-01.09.2017 tarihleri arasında GÜTF Erişkin Hematoloji YBÜ'de takip edilmiş 62 hasta dâhil edilmiştir. Bu hasta grubunda yoğun bakıma en sık kabul nedeni sepsis/septik şok olarak tespit edilmiştir.

Yapılan tek değişkenli analizlerde; YBÜ'ye kabul esnasında nötropeni varlığı, santral kateter bulunması, vazopressör ve/veya invaziv mekanik ventilatör desteği uygulanmasının mortalite üzerine etkisi olduğu görülmüştür. APACHE II prognostik skoru ve SOFA, RIFLE gibi organ yetmezlik skorlarının ölen hasta

grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması mortaliteyi öngörmede etkili olduklarını düşündürmüştür. Tek değişkenli analizlerde mortalite üzerine etkili olduğu saptanan prognostik faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde de APACHE II skorunun istatistiksel olarak anlamlılığını koruduğu tespit edilmiştir.

YBÜ'ye kabülde idrar yolu enfeksiyonu, enfeksiyon etkenlerinden ise Gram pozitif bakteri ve/veya mantar üremesi varlığının mortalite üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda YBÜ'de yeni enfeksiyon gelişmesinin de mortaliteyi artırdığı görülmüştür. Yatış süresinin uzaması ve yatış nedeninin septik şok olmasının yeni enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Yoğun bakımda en sık pnömoni gelişirken, en sık izole edilen bakteriler *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas* ve *Klebsiella spp*'dir. Kateter enfeksiyonu etkenlerinde en sık KNS, idrar yolu enfeksiyonlarında ise *Klebsiella spp.* ve *E. coli* saptanmıştır.

Çalışmada incelenen 62 hastanın sadece 4'ünde yatışta herhangi bir enfeksiyon odağına rastlanmamıştır, 38 hastada yeni enfeksiyon geliştiği görülürken, 28'i yoğun bakım sürecinde ölmüştür, geriye kalan 34 hastadan biri eve taburcu edilirken diğer 33 hasta servislere devredilmiştir. Yoğun bakımdan taburculuk ya da diğer servislere devir olarak tanımlanan kısa dönem sağkalım %45.2'dir.

Anahtar kelimeler: hematopietik kök hücre nakli, yoğun bakım ünitesi, enfeksiyon



9. SUMMARY

Investigation of Infections and Infectious Agents in Hematopoietic Stem Cell Recipients Admitted to the Adult Hematology Intensive Care Unit in Gazi University Hospital

Hematopoietic stem cell recipients may have many complications during their follow up periods and require admission to intensive care units. Early or late infections are one of these complications and they may lead to prolonged hospital stay, significant increase in costs and mortality.

The aim of this study was to investigate local data of hematopoietic stem cell transplantation patients who were hospitalized in an adult hematology ICU due to infections/infectious complications or developed infections in the unit.

62 HSCT patients who require intensive care unit admission between January 01, 2014 and September 01, 2017 were analyzed retrospectively. The most common reason for ICU admission was identified as sepsis/septic shock.

In univariate analysis; there was an effect on mortality with presence of neutropenia, central catheters, and vasopressors and / or invasive mechanical ventilator support during ICU admission. The APACHE II prognostic score and organ failure scores like SOFA and RIFLE were significantly higher in the dying patient group, suggesting that they were effective in predicting mortality. The prognostic factors affecting mortality in univariate analysis were also reevaluated

with logistic regression analysis and the statistical significance of the APACHE II score was maintained.

It was determined that the presence of urinary tract infections and Gram-positive bacteria and / or fungal isolations from any site of infections were effective on mortality. At the same time, there was an increased mortality with the development of new infections in the ICU. Prolonged hospitalization and septic shock as a reason for ICU admission were the risk factors for the development of new infections.

The most common infections which developed in ICU were pneumonia, the most frequently isolated bacteria are *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas* and *Klebsiella spp.* CNS is the most common cause of catheter infection and also *Klebsiella spp.* and *E. coli* were the most common causes of urinary tract infections respectively.

In only 4 of the 62 patients who were analysed, there was any infectious complications. There was seen that 38 patients had new infections, 28 died in ICU. One of the remaining 34 patients was discharged home and the other 33 patients were transferred to the other services. We found that discharge from intensive care unit or transfer to the other services defined as short-term survival rate was 45.2%.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, intensive care unit, infections

11.ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Tuğba Barlas

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 18.11.1988

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara (Mart 2016- halen)

Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara (Aralık 2014-
Mart 2016)

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul (Eylül 2007-Haziran 2014)

Ankara Milli Piyango Anadolu Lisesi (Eylül 2003-Haziran 2007)

Yabancı Dili: İngilizce