

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANILAN
HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA CİDDİ
ENFEKSİYON İNSİDANSININ SAPTANMASI VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA ZEHRA ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖZLEM GÜZEL TUNÇCAN

ANKARA
EYLÜL 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANILAN
HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA CİDDİ
ENFEKSİYON İNSİDANSININ SAPTANMASI VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA ZEHRA ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖZLEM GÜZEL TUNÇCAN

ANKARA
EYLÜL 2021

KABUL VE ONAY

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, süreç boyunca bana hep güler yüzlü ve iyi davranan değerli danışman hocam Doç. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN'a,

Asistanlığım boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim ve kendime örnek aldığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi H. Selçuk ÖZGER'e,

Asistanlık eğitim sürecim boyunca değerli bilgi birikimlerini benimle paylaşan ve üzerimde emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Murat DİZBAY, Prof. Dr. Esin ŞENOL, Dr. Öğr. Üyesi Pınar Aysert YILDIZ ve Dr. Öğr. Üyesi Yeşim YILDIZ'a,

Kendileriyle çalışma fırsatı bulduğum, ancak emekli oldukları için artık aramızda olmayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Kenan HİZEL, Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ ve Prof. Dr. Fatma ULUTAN'a,

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, bölümümüzde çalışan tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlara,

Bu zorlu sürecin her anını benimle paylaşan ve hep yanımda olan sevgili eşim Mehmet Eşref ÖZCAN, annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Fatma Zehra ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....	4
2.1.1. BCR-ABL İnhibitörleri	6
2.1.1.1. Etki Mekanizması ve Kullanıldığı Hastalıklar	8
2.1.1.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	10
2.1.2. Bruton Tirozin Kinaz (BTK) İnhibitörü – İbrutinib.....	13
2.1.2.1. Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları.....	13
2.1.2.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	14
2.1.3. Bcl-2 İnhibitörü – Venetoklaks.....	16
2.1.3.1. Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları.....	16
2.1.3.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	16
2.1.4. Janus Kinaz (JAK) İnhibitörü – Ruksolitinib	17
2.1.4.1. Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları.....	17
2.1.4.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Tasarımı	19
3.2. Çalışma Popülasyonu.....	19

3.3. Verilerin Toplanması	20
3.4. Tanımlar.....	20
3.4.1. Genel Tanımlar	20
3.4.2. Enfeksiyon Tanımları.....	21
3.5. Çalışma Protokolü	23
3.6. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZET.....	74
9. SUMMARY	76
10. EKLER	78
11. ÖZGEÇMİŞ.....	83

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çalışma Popülasyonu ve Kullanılan Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Dağılımı.....	27
Şekil 2. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hastalarda Zamana Bağlı Ciddi Enfeksiyon Gelişme Oranı	33
Şekil 3. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hastalarda Ciddi Enfeksiyonların Zamansal Dağılımları	35
Şekil 4. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hastalarda Fırsatçı Enfeksiyonların Zamansal Dağılımları	35

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017	21
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	28
Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin enfeksiyon gelişimine etkisinin değerlendirilmesi	30
Tablo 4. Hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer kemoterapötiklerin ciddi enfeksiyon gelişimine etkisinin değerlendirilmesi.....	31
Tablo 5. Tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonların dağılımı.....	34
Tablo 6. Mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyonlarının etken dağılımları.....	36

KISALTMALAR

3+7	İdarubisin, Sitozin Arabinozid
ABL	Abelson Kinaz Ailesi
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ATP	Adenozin Trifosfat
BCL-2	B-Hücre Lenfoma-2
BFM	Vinkristin, Prednizon, L-asparaginaz, Daunorubisin
BHR	B Hücre Reseptörü
BTk	Bruton Tirozin Kinaz
C-Kit	Kök Hücre Büyüme Faktörü Reseptörü
CMV	Sitomegalovirus
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DDR	Diskoid Alan Reseptörleri
EBV	Epstein-Barr Virüs
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ET	Esansiyel Trombositopeni
FAK	Fokal Adezyon Kinaz
FGFR	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
FLAGIDA	Fludarabin, Sitozin Arabinozid, İdarubisin
GIST	Gastrointestinal Stromal Tümör
GVHH	Graft versus Host Hastalığı
HCVAD	Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon
HLA	Human Lökosit Antijeni
IL	İnterlökin
ITK	İnterlökin-2 İle İndüklenebilir T-Hücresi Kinaz
İAE	İntraabdominal Enfeksiyon
İFİ	İnvaziv Fungal Enfeksiyon
JAK	Janus Kinaz

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KDE	Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KMML	Kronik Miyelomonositik Lösemi
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokoklar
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
mAb'ler	Monoklonal Antikorlar
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
PCP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Pnömonisi
PDGFR	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü
Ph	Philadelphia kromozomu
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PV	Polisitemi Vera
RCHOP	Rituksimab, Siklofosamid, Adriamisin, Vinkristin, Prednizolon
SFK	Src Ailesi Tirozin Kinazlar
SLL	Küçük Lenfositik Lenfoma
SSS	Santral sinir sistemi
STAT	Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü
TEC	Tec Protein Tirozin Kinaz
TKİ	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TLR	Toll-Like Reseptör
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TXK	T Hücre X Kromozom Kinaz
TyK2	Tirozin Kinaz 2
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
WM	Waldenström Makroglobinemisi
YDE	Yumuşak Doku Enfeksiyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Biyolojik ajanlar 1997 yılında rituksimab ve 2001 yılında imatinib tedavisinin hematolojik maligniteli hastalarda onay almasıyla klinik kullanıma girmiştir. Günümüzde hematoloji, onkoloji, romatoloji, dermatoloji ve gastroenteroloji alanlarında kullanılan biyolojik ajanların sayısı hızla artmaktadır. Biyolojik tedavilerin sınıflandırılması, etki biçimlerine, hedeflenen bölgeye veya yapısal özelliklerine göre yapılabilir. Buna göre biyolojik ajanlar; biyolojik yanıt düzenleyiciler, gen terapileri ve hedefe yönelik tedaviler olmak üzere üç ana grupta incelenebilir (1). En yaygın kullanılan biyolojik ajanlar, hedefe yönelik tedavilerdir. Hedefe yönelik tedaviler, hastalık patofizyolojisinde yer alan hücre ve yolakları doğrudan hedef alarak, normal dokuları korurlar ve tedaviye bağlı advers olayların oluşumunu en aza indirirler. Bu terapötiklerin; hücre yüzeyi reseptörleri, sitokinler, immünglobulinler, hücre içi enzimler ve bakteriyel toksinler gibi sayısız hedefi mevcuttur. Hedefe yönelik tedaviler, monoklonal antikorlar (mAb'lar) ve küçük molekül enzim inhibitörleri olarak iki ana gruba ayrılabilir (1).

Monoklonal antikorlar; kanser, romatolojik ve enflamatuvar hastalıkların tedavisinde uzun süredir standart tedaviler olarak kullanılmaktadır. Monoklonal antikorlar, yapı ve işlev bakımından büyük ölçüde farklılık gösterirler ve klinik endikasyonları oldukça geniştir. Klinik uygulamada ilk kullanılan monoklonal antikor, 1975 yılında, hidroma teknolojisi ile elde edilen bir fare dizilimidir.

Rekombinant DNA teknolojisinin uygulanması ile insan dizileri, doğal olmayan diziler ve mutasyona uğramış diziler dahil olmak üzere, herhangi bir diziden monoklonal antikorların üretilmesi sağlanmıştır. Ayrıca sağlam immünglobulin yapıları ve parçalarından oluşan monoklonal antikor ürünleri de geliştirilmiştir (2).

Tümör oluşumunda yer alan yeni onkojenik mutasyonların sürekli keşfi ve metastatik yayılımını sağlayan anjiogeneze kritik rol alan moleküllerin tanımlanmasıyla, monoklonal antikorlardan tamamen farklı bir hedefe yönelik tedavi konsepti geliştirilmiştir (1). Tirozin kinazların; tümör hücrelerinin büyümesi, çoğalması, farklılaşmasında rol oynaması ve hücreler arası sinyal iletimindeki en önemli mekanizmada yer alması nedeniyle, kanser tedavisinde iyi bir hedef olduğu kanıtlanmıştır (3). Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kronik miyeloid lösemi (KML), kronik lenfositik lösemi (KLL), B hücre lenfomaları başta olmak üzere hematolojik maligniteli hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tirozin kinaz inhibitörleri ve enfeksiyon ilişkisine dair veriler genellikle ilaçların etkinlik değerlendirme çalışmalarındaki güvenlik verilerine dayanmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörleri grubunda yer alan ilaçların sayıca çok olması, tedavi endikasyon çeşitliğinin fazla olması, tedavi süreçleri içerisinde ilaç geçişlerinin olması ve beraberinde kullanılan diğer immünsupresif ajanlar nedeniyle enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi güçleşmektedir. Bu nedenle primer amacı bu tedavi ajanları ile ilişkili enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi olan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hematolojik maligniteli hastalarda gelişen ciddi

enfeksiyonların sıklığının belirlenmesi, gelişen enfeksiyon dağılımının tanımlanması ve enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

2001 yılında Philadelphia kromozomu (Ph) pozitif kronik miyeloid lösemi tedavisinde imatinib tedavisinin onaylanmasından bu yana çok sayıda kinaz inhibitörü tasarlanmıştır (4). Tirozin kinaz inhibitörleri, nokta mutasyonlar ya da kromozomal yeniden düzenlemeler nedeniyle aşırı eksprese edilen tümör hücrelerindeki hücre içi sinyal iletiminin ilk basamağını bloke ederler. Hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve hücre ölümü dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlere katılarak, kanser oluşumu ile ilişkili sinyallerin modülasyonunda önemli rol oynarlar. Tirozin kinazlar, ATP'deki fosfat gruplarının hücre içi sinyalleri ileten tirozin kalıntılarına aktarılmasında rol oynarlar. Normal hücrelerin proteinlerine kıyasla, onkojenik tirozin kinazlarda enzimatik aktivite daha fazladır. Malign tümörlerde eksprese edilen onkojenik tirozin kinazlar, apoptozu inhibe eder, hücre adezyonunu ve proliferasyonunu uyarır. Bu nedenle tirozin kinaz aktivitesinin kontrol edilmesi neoplastik hastalıkların temel tedavisinde yer almaktadır (5).

Tirozin kinaz inhibitörleri; proteinlere yüksek oranda bağlanır, oral biyoyararlanımı iyidir, hızlı absorpsiyon ile ilk saatlerde en yüksek plazma seviyelerine ulaşır ve geniş doku dağılımı sayesinde santral sinir sistemine geçişleri iyidir. Monoklonal antikorlara göre bu farmakokinetik avantajları olmasına rağmen, kinaz inhibitörlerinin çoğu sitokrom P450-3A4 yoluyla metabolize edildiği için önemli ilaç etkileşimleri olabilmektedir. Tirozin kinaz

inhibitörleri oral biyoyararlanımları iyi olması nedeniyle monoklonal antikorlardan farklı olarak oral yolla kullanılırlar (6, 7).

Tirozin kinazlar; reseptör protein kinazlar ve non-reseptör (sitoplazmik) protein kinazlar olarak iki sınıfa ayrılır. Reseptör tirozin kinazlar, hücreye gelen sinyallerin hücre içine taşınmasında görev alan, transmembran yerleşimli hücre yüzey proteinleridir. Bu reseptörler; platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) ve efrin reseptörleridir (EphA, EphB) (8). Non-reseptör tirozin kinazlar ise sitoplazmada yer alan, hücre içi sinyal iletiminde görev alan proteinlerdir. Non-reseptör tirozin kinazlar; ABL (Abelson kinaz ailesi), Janus Kinaz (JAK), Fokal Adezyon Kinaz (FAK), Src ve Tec ailesi kinazlardan oluşur. Tec ailesi kinazlar içerisinde, BTK (Bruton Tirozin Kinaz) ve ITK (İnterlökin-2 İle İndüklenebilir T-Hücresi Kinaz) yer almaktadır. Src ailesi tirozin kinazlar (SFK); Blk, Fgr, Hck, Lck, Lyn, c-Src, c-Yes, Yrk, Frk ve Srm kinazlardan oluşmaktadır (9).

Hücre içi sinyal yollarına etki eden tirozin kinaz inhibitörleri; BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri, BRAF ve MEK kinaz inhibitörleri, Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörleri, fosfotidilinositol-3 kinaz inhibitörleri, janus kinaz (JAK) inhibitörleri, antiapoptotik protein Bcl-2 inhibitörleri olarak gruplandırılmaktadır (10). Çalışmamızda bu gruplardan hematolojik maligniteli hastalarda kullanılan ve ülkemizde kullanımda olan tirozin kinaz inhibitörleri değerlendirilmiştir. Bu ilaçlar, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib, Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörü ibrutinib, antiapoptotik protein Bcl-2 inhibitörü venetoklaks ve janus

kinaz (JAK) inhibitörü ruxsoltinibdir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin etki mekanizmaları, kullanım endikasyonları ve neden oldukları enfeksiyöz komplikasyonlar özetlenecektir.

2.1.1. BCR-ABL İnhibitörleri

BCR-ABL (p210) proteini, en sık görülen anormal şekilde aktive olan tirozin kinaz proteinidir. BCR-ABL proteini, T(9,22) (q34: q11) translokasyonu sonucu oluşan Philadelphia (Ph) kromozomu tarafından üretilir (11). Philadelphia kromozomu, kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarının %90'ından fazlasında pozitifdir (12). Philadelphia kromozomunun varlığı, miyeloid hücrelerin hayatta kalmasını ve proliferasyonunu indükleyen, yapısal olarak aktif bir tirozin kinaz olan BCR-ABL füzyon proteinine neden olur. Bu proteinin sahip olduğu devamlı kinaz aktivitesi hücre çoğalması, apoptoz ve adezyon ile ilgili kontrolsüz sinyal iletimine neden olur (13).

BCR-ABL proteini keşfinden önce KML tedavisinde busulfan, hidroksiüre gibi sitotoksik tedaviler kullanılmaktaydı (14). Bu ilaçlarla hastanın lökosit sayısı düşürülerek, hiperlökositozun neden olduğu komplikasyonlar önlenmekteydi. Bu sayede hastalığın klinik bulguları kontrol altına alınabilmesine rağmen, bu ilaçların hastalık seyrine etkisi bulunmadığı için, hastalık akut lösemi benzeri evre olan blast evresine ilerlemekteydi (15). Daha sonra KML tedavisinde interferon-alfa'nın kullanıma girmesiyle beklenen yaşam süresi diğer sitotoksik ilaçlara kıyasla artmıştır (16). İnterferon-alfa monoterapisi ile tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunda hematolojik yanıt elde edilmesine rağmen, hastaların sadece

%13-27'sinde tam sitogenetik remisyon sağlanabilmektedir (17). Ayrıca busulfan ve hidroksiüreye göre yan etkisinin fazla olması, pahalı olması ve düzenli enjeksiyon gerektirmesi nedeniyle hastalar interferon-alfa tedavisini tolere edememektedir (18). İnterferon-alfa kullanan hastaların %4-18'inde yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmektedir (19). Diğer bir tedavi seçeneği olan allojenik hematopoetik kök hücre nakli, HLA uyumu gerektirmesi, morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, sadece seçilmiş KML hastalarında uygulanmaktadır (19, 20).

BCR-ABL proteininin keşfinden sonra KML tedavisinde çalışmalar, anormal BCR-ABL tirozin kinazı selektif olarak inhibe etmeye yönelmiştir. İmatinib (Glivec / Gleevec, Novartis) 2001 yılında Ph kromozomu pozitif KML tedavisinde onay alan ilk tirozin kinaz inhibitörüdür (21). BCR-ABL proteinine bağlanarak proteinin kinaz aktivitesini engeller (21). İmatinib tedavisinin, interferon-alfa ve düşük doz sitarabin tedavisine üstünlüğü gösterilmesiyle KML tedavisinde ilk tercih tedavi haline gelmiştir (22). İmatinib direnci görülen ya da imatinib tedavisini tolere edemeyen hastalarda, 2. nesil BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri dasatinib ve nilotinib kullanılmaktadır. Dasatinib ve nilotinib tedavilerinin, imatinib ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalar sonrasında, KML tedavisinde ilk basamak tedavi için de onay almışlardır (23, 24). Günümüzde KML hastalığının ilk basamak tedavisinde imatinib, dasatinib, nilotinib yer almaktadır. İlk basamak BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerine karşı direnç ya da intolerans gelişmesi durumunda, 2. nesil BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü bosutinib ya da 3. nesil BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü ponatinib KML tedavisinde kullanılabilmektedir. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin ilk

basamak tedavide yerini almasıyla KML hastalarının prognozu ve klinik sonuçlarında dramatik bir düzelme sağlanmıştır (25).

2.1.1.1. Etki Mekanizması ve Kullanıldığı Hastalıklar

İmatinib, BCR-ABL tirozin kinazın inaktif formuna bağlanarak aktif forma dönüşümünü engeller. İmatinib BCR-ABL tirozin kinaz dışında ayrıca platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), C-Kit (kök hücre büyüme faktörü reseptörü), DDR1 ve DDR2 (diskoid alan reseptörleri) ve oksiredüktaz NQO2 reseptörlerine de etki ederek diğer tirozin kinazları da inhibe eder, ancak Src kinaz ailesine etkisizdir (26, 27). T hücre ve dentritik hücreler üzerine de immünmodülatör etkisi bulunmaktadır (28). İmatinib etki ettiği diğer tirozin kinazlar nedeniyle KML dışında hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Nüks ya da dirençli Ph⁺ akut lenfoblastik lösemi (ALL), PDGFR gen ilişkili miyelodisplastik sendrom ve miyeloproliferatif hastalıklar, mutasyon durumu bilinmeyen ya da D816V C-Kit mutasyonu olmayan agresif sistemik mastositoz, hipereozinofilik sendrom, kronik eozinofilik lösemi, dermatofibrosarkom protuberans, C-Kit pozitif gastrointestinal stromal (GIST) tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (10).

İmatinib tedavisinin KML hastalık seyrinde dramatik düzelme sağlamasına rağmen, KML hastalarında pek çok farklı yolla imatinib tedavisine karşı direnç geliştiği görülmüştür. Lyn kinaz aşırı ekspresyonu, KML hücrelerinin hayatta kalması ve imatinib direncinde önemli rol oynamaktadır (29). İmatinib, T315I mutasyonuna etkisizdir ve KML hastalarında T315I mutasyonu saptanması kötü

prognozu gösterir (30). İmatinib direnci gelişen ya da imatinib tedavisini tolere edemeyen KML ve Ph⁺ ALL hastalarında 2. ve 3. nesil tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır.

Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb), BCR-ABL tirozin kinazın aktif ve inaktif formlarına bağlanan, ikinci nesil çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İn vitro olarak imatinibe göre 300 kat daha güçlü bir inhibisyon uyguladığı ve imatinibe dirençli BCR-ABL mutasyonlarının çoğuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Dasatinib ayrıca tüm Src ailesi kinazları, C-Kit, PDGFR -a ve -b, DDR1 ve efrin reseptörleri hedefler (26, 27). 2006 yılında Ph pozitif KML ve ALL'de, imatinib dahil olmak üzere önceki tedaviye direnç veya intoleransı olan hastalar için onaylanmıştır. 2010 yılından itibaren ise yeni tanı kronik faz KML hastalarında birinci basamak tedavi olarak kullanımı onaylanmıştır (23). İmatinibe göre daha etkili olmasını sağlayan en önemli faktör, BCR-ABL proteinin hem aktif hem de inaktif formuna bağlanabilmesidir. Ayrıca imatinibten farklı olarak tüm Src ailesi kinazları inhibe ederek imatinib direncinde etkili olmaktadır, ancak T315I mutasyonuna karşı imatinib gibi etkisizdir (5). Ayrıca dasatinib, immünmodülatör etkisi ve T hücre fonksiyonları üzerindeki etkisi sayesinde, hematopoetik kök hücre nakli sonrası GVHH ile takip edilen ve moleküler relaps gelişen KML hastalarında tedaviye yardımcıdır (31).

Nilotinib (Tasigna, Novartis), imatinibten 20 ila 30 kat daha etkili, imatinib dirençli BCR-ABL mutasyonlarının çoğunun yanı sıra C-Kit, PDGFR, DDR1, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGFR) ve efrin reseptörlerini de inhibe eder, ancak T315I mutasyonuna etkisizdir. (26, 27). 2007 yılında imatinib dahil, önceki tedaviye dirençli veya intoleransı olan hastalarda onaylanmış olup,

2010'dan itibaren ise yeni tanı kronik faz Ph pozitif KML'de birinci basamak tedavide de onaylanmıştır (24). Dasatinibten farklı olarak, Src ailesi kinazlar üzerinde minimal etkiye sahiptir. Bu sayede dasatinibe göre daha az miyelosupresyona neden olmaktadır (5).

Bosutinib (Bosulif, Pfizer), PDGFR ve C-Kit' e karşı minimum aktiviteye sahip olmasına rağmen, T315I mutasyonu dışındaki çoğu BCR-ABL direnç mutasyonuna karşı aktif, Src ve ABL kinaz ailelerinin spesifik inhibitörüdür (26). Önceki tedavilere direnç veya intolerans geliştirmiş KML hastaları için onaylanmıştır (32).

Ponatinib (Iclusig, Incyte), ATP bağlanma bölgesinin topolojisini değiştiren, T315I mutasyonunun varlığında bile BCR-ABL kinaz inhibisyonunu sağlayan, benzersiz bir karbon-karbon üçlü bağı olan, üçüncü nesil çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ayrıca VEGFR, PDGFR, Src ailesi, Kit, RET ve FLT3 tirozin kinaz reseptörlerini de inhibe etmektedir. Önceki tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye direnç veya intolerans gelişen KML hastaları için onaylanmıştır (26).

2.1.1.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin en önemli yan etkilerinden biri neden oldukları miyelotoksisite sonucu gelişen nötropenidir. Nötropeni nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık artar. Ayrıca preklinik çalışmalarda imatinib, dasatinib ve nilotinibin, CD4 ve CD8 T hücre proliferasyonunu da inhibe ettiğini

göstermiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin T hücreleri üzerindeki etkisinin yanı sıra, son verilerde hedef dışı inhibisyon ile B hücresi immün yanıtını da bozduğunu gösterilmiştir. Bu immünsupresif etkiler klinikte artmış enfeksiyon riski olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak BCR-ABL inhibitörleri kullanımının risk artışına neden olduğu enfeksiyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, hepatit B reaktivasyonu ve herpes zoster enfeksiyonlarıdır (33).

KML hastalarında imatinib ile interferon ve düşük doz sitarabin tedavisini karşılaştıran klinik çalışmada, imatinib alan hastalarda nötropeni %60.8 oranında olduğu, sadece %14.3 oranında ciddi nötropeni geliştiği gösterilmiştir. İmatinib alan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonları %14.5 olarak gösterilmiş olup diğer, diğer gruba göre artmıştır. Grade 3-4 üst solunum yolu enfeksiyonları her iki kolda benzer saptanmıştır (%0.2-%0.4) (34). İmatinib tedavisi alan 250 hastanın değerlendirildiği çalışmada, 35 hastada enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (%14). En sık herpes zoster reaktivasyonu (%8, n=21) saptanmıştır (35). İmatinib tedavisi alan 771 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %2 (n=16)' sinde varisella zoster virüs enfeksiyonu saptanmıştır (36). İmatinib tedavisi alan hastalarda tekrarlayan hepatit B reaktivasyonları, tüberküloz, Epstein-Barr virüs enfeksiyonları, varisella zoster enfeksiyonları, dissemine kriptokok enfeksiyonları literatürde bildirilmiştir (37).

Dasatinib, BCR-ABL tirozin kinazlar içerisinde en güçlü immünsupresif etkiye sahip ajandır. Dasatinib tedavisinin imatinib ile karşılaştırıldığı klinik çalışmada, dasatinib alan hastalarda %11 (n=27), imatinib alan hastalarda ise %7 (n=18) enfeksiyon geliştiği saptanmıştır (38). Dasatinib alan Ph+ ALL

hastalarında yapılan klinik çalışmasında, enfeksiyon insidansı %18, grade 3/4 enfeksiyonlar ise %8 olarak bildirilmiştir (39). Dasatinib tedavisi alan 69 hastada gelişen enfeksiyonların değerlendirildiği retrospektif bir klinik çalışmada, enfeksiyon insidansı %51 olarak bulunmuştur. En sık pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonları saptanmıştır (40). Hematopoetik kök hücre alıcılarında yapılan çalışmada, dasatinib kullanımının transplantasyon sonrası ilk bir yılda CMV reaksiyon riskini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (41). Ayrıca literatürde dasatinib kullanan hastalarda CMV ilişkili hepatit ve kolit, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) vakaları bildirilmiştir (42-44).

Nilotinib ilişkili enfeksiyonlarla ilgili literatürdeki veriler sınırlıdır. Etkinlik ve güvenlik açısından nilotinib ile imatinibi karşılaştıran 5 yıllık klinik çalışmasında, enfeksiyöz komplikasyonlar ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır (45). Nilotinib ile tedavi edilen 88 KML hastasında yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada, enfeksiyon gelişme oranı % 7.9, ciddi enfeksiyon gelişme oranı ise %1 olarak bulunmuştur (46).

En yeni BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olan bosutinib ve ponatinib ile ilişkili enfeksiyon riskine ilişkin veriler oldukça azdır. KML hastalarında bosutinib ve imatinib tedavisini karşılaştıran klinik çalışmasında, ciddi enfeksiyon oranı %3,4 olarak saptanmıştır. Ancak gelişen enfeksiyonlar ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır (47). Bosutinib ve imatinib tedavisini karşılaştıran bir diğer klinik çalışmada, bosutinib alan hastaların %12'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu gelişmiştir. Ancak hastaların hiçbirinde ciddi enfeksiyon saptanmamıştır (48). Ponatinib faz 2 çalışmasında, hastaların %51'inin daha önce 3 ve daha fazla farklı tirozin kinaz inhibitörü kullandığı saptanmıştır. Çalışmada

hastaların ölüm oranı %4 (n=18) olarak bulunmuştur. En sık ölüm nedeni sepsis ya da septik şok olarak tanımlanmıştır (49).

BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri arasında, direnç veya intolerans nedeniyle geçişler yapılabilmektedir. Farklı BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin ardışık kullanımından kaynaklanan kümülatif etki ve bununla ilişkili enfeksiyon riskini değerlendiren veriler sınırlıdır (50).

2.1.2. Bruton Tirozin Kinaz (BTK) İnhibitörü – İbrutinib

2.1.2.1. Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları

İbrutinib (İmbruvica, Janssen), geri dönüşümsüz bruton tirozin kinaz inhibitörüdür. Bruton tirozin kinaz (BTK), plazma ve T hücreleri hariç, tüm hematopoetik sistem hücrelerinde eksprese edilen, Tec ailesinden bir sitoplazmik tirozin kinazdır. BTK, sitokin reseptör yolları ve B hücre reseptörünün (BHR) önemli bir sinyal molekülüdür. B hücre sağ kalımı ve proliferasyonunda kritik öneme sahiptir (51). B hücrelerin normal gelişimi için gerekli olan BTK geninde mutasyon, primer immünyetmezlik sendromu olan X'e bağlı (veya Bruton) agamaglobulinemisine neden olur. Bu hastalıkta B lenfosit öncüllerinin, antikor üreten olgun B hücrelerine dönüşümü yetersiz olması nedeniyle hayatı tehdit eden ciddi bakteriyel enfeksiyonlar gelişir (52). BTK inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda da humoral immüitenin bozulması nedeniyle hipogamaglobulinemi gelişmesi beklenmektedir.

İbrutinib, ayrıca interlökin-2 ile indüklenebilir T-hücresi kinaz (ITK), Tec protein tirozin kinaz (TEC), T hücre X kromozom kinaz (TXK) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) dahil olmak üzere diğer kinazları da inhibe eder. Ayrıca Toll-like reseptör (TLR) sinyal yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir (53). Bu hedef dışı etki mekanizmaları ibrutinib tedavisinin hem etkinliğini hem de toksisite riskini arttırmaktadır. İbrutinib direk inhibisyon ile humoral immün sistemi, hedef dışı inhibisyon ile de hücresel immün sistemi bozmaktadır (53). Bu nedenle ibrutinib kullanan hastalarda bakteriyel, viral, fungal ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir.

B hücre reseptör yolu, kronik lenfositik lösemi (KLL), diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), küçük lenfositik lenfoma (SLL), foliküler lenfoma ve mantle hücreli lenfoma dahil olmak üzere çeşitli B hücre malignitelerinin patogenezinde rol oynamaktadır. Daha önce tedavi almamış KLL hastalarında monoterapi şeklinde ya da daha önce en az bir kemoterapi rejimi almış hastalarda bendamustin ya da rituksimab ile kombine şekilde kullanılabilir. Ayrıca mantle hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma, waldenström makroglobulinemisi ve graft versus host hastalığı için kullanım onayı almıştır (54).

2.1.2.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

İbrutinib ile tedavi edilen B hücre maligniteli hastalarda enfeksiyon riskini değerlendiren analizde, ibrutinib kullanan hastalarda ciddi enfeksiyon gelişme insidansı önemli oranda artmıştır (55). İbrutinib kullanılan hematolojik maligniteli hastalarda gelişen enfeksiyonların değerlendirildiği çalışmada, ibrutinib tedavisi

alan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonlar, KLL' de kullanılan geleneksel sitotoksik tedavi rejimleriyle benzer şekilde, %20-%26 olarak bulunmuştur. En sık görülen ciddi enfeksiyöz komplikasyon, pnömoni olarak saptanmıştır (%13). Enfeksiyonlara bağlı mortalite %2 olarak saptanmıştır. Mortaliteye neden olan ciddi enfeksiyonlar içerisinde, ITK inhibisyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülen, viral ve oportünistik enfeksiyonlar da yer almaktadır (56). İbrutinib kullanan hastalarda en sık gelişen enfeksiyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni ve plevral boşluk enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Ayrıca kan dolaşımı enfeksiyonları, invaziv aspergilloz, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, hepatit B reaktivasyonu görülmektedir (57, 58).

İbrutinib, hedef dışı kinaz inhibisyonu ile T hücre fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu için, invaziv fungal enfeksiyonlara neden olabilmektedir. İbrutinib kullanıma girmesiyle hematolojik maligniteli hastalarda *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucorales* ile gelişen fırsatçı mantar enfeksiyonlarında artış olmuştur. Santral sinir sistemi tutulumu olan aspergilloz, ekstrapulmoner PCP, dissemine kriptokok enfeksiyonu gibi atipik prezentasyonlara sıklıkla neden olarak, hematolojik maligniteli hastalarda mortaliteyi artırmaktadır (59).

2.1.3. Bcl-2 İnhibitörü – Venetoklaks

2.1.3.1. Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları

Bcl-2 geni tarafından kodlanan, antiapoptotik protein B-hücre lenfoma-2 (Bcl-2) ekspresyonu artmasına bağlı olarak, kronik lenfositik lösemi (KLL) hücreleri apoptoza dirençli hale gelir ve hastalığı karakterize eden uzun ömürlü klonal lenfositlerin birikimi ile sonuçlanır. Venetoklaks (Venclyxto, AbbVie), oral yolla kullanılan, oldukça seçici bir Bcl-2 inhibitördür. Venetoklaks, Bcl-2 proteinine bağlanarak, kaspaz yolunu aktive eder ve kanser hücrelerini apoptoza uğratar. Daha önce en az bir tedavi rejimi almış, 17p delesyonu olan KLL hastalarında onaylanmıştır (60). Bcl-2 antiapoptotik protein, AML hücrelerinin hayatta kalması ve tedavi direncinde de önemli role sahiptir. 75 yaş üzeri ya da indüksiyon kemoterapisini tolere edemeyecek komorbiditesi olan, yeni tanı akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında; azasitidin, desitabin ya da düşük doz sitarabin ile kombine şekilde kullanımı onaylanmıştır (61).

2.1.3.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Venetoklaks kullanan hastalarda %40-50 oranında ciddi nütropeni gelişmektedir. Relaps-refrakter KLL hastalarında yapılan çalışmalarda, ciddi enfeksiyon gelişimi %17-%20 olarak saptanmıştır (62, 63). Hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni saptanmıştır (64). Ayrıca venetoklaks kullanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar (invaziv aspergilloz, PCP, oral ve

özofageal kandidiyaz, oküler toksoplazmoz, nokardiyoz, herpes farenjiti ve multidermatomal herpes zoster) geliştiği gösterilmiştir (65). Hipometile edici ajanlarla kombine şekilde venetoklaks ile tedavi edilen AML hastalarında, invaziv fungal enfeksiyonlar %12.5 olarak saptanmıştır. En sık etkenler *Aspergillus* (n=7, %47) ve *Mucor* (n=5, %33)' dur (66).

2.1.4. Janus Kinaz (JAK) İnhibitörü – Ruksolitininib

2.1.4.1. Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları

Janus kinaz ailesi JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (TyK2)'den oluşur. Janus kinazlar (JAK), sitokinler ve interferonlar tarafından indüklenen sinyallerin iletilmesine aracılık eden, reseptör olmayan tirozin kinazlardır. Aktive olan JAK kinazlar, Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) proteinini aktive eder. JAK/STAT yolağı, hematopoez ve immün sistemde sinyal iletiminde önemli rol oynar (67).

JAK2 genindeki V617F aktive edici mutasyon miyeloproliferatif hastalıkların en önemli özelliklerinden biridir. JAK mutasyonları, miyelofibrozis, polisitemi vera (PV), esansiyel trombositopeni (ET); ayrıca akut miyeloid lösemi (AML), kronik miyelomonositik lösemi (KMML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi diğer hematolojik malignitelerde de tespit edilmiştir (68, 69).

Ruksolitininib (Jakavi, Novartis), güçlü ve selektif JAK1 ve JAK2 tirozin kinaz inhibitörüdür. Miyelofibrozis, hidroksiüre tedavisine dirençli ya da

intoleransı olan polisitemi vera ve steroid tedavisine dirençli akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHH) tedavisinde kullanım onayı almıştır (70-72).

2.1.4.2. Enfeksiyöz Koplikasyonlar

IFN- γ reseptörü, IL-6 reseptörü ve diğer γ zinciri içeren reseptörler gibi pek çok sitokin reseptörünün fosforilasyonu Janus kinazlara bağlıdır. Bu nedenle JAK/STAT sinyal yolu, T hücresi gelişimi ve proliferasyonunu etkiler. Ruksolitinib, dentritik hücreler, NK hücreleri, Th1 ve Th17 hücreleri gibi doğal ve edinsel immün sistemin bileşenlerini etkileyerek belirgin bir immünsupresif etkiye neden olur (73). Ruksolitinib ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu görülmüştür. Ruksolitinib kullanan miyelofibrozis hastalarında en sık üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, sepsis ve septik şok, tüberküloz, herpes zoster enfeksiyonları saptanmıştır (74). Hastalarda CMV ve EBV reaktivasyonu, BK virüs ile ilişkili hemorajik sistit ve invaziv mantar enfeksiyonları dahil olmak üzere sıklıkla atipik ve fırsatçı enfeksiyonlar meydana geldiğini saptanmıştır. Oportünistik enfeksiyon riskinin, neden olduğu immünmodülatör etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (75). Ayrıca hepatit B reaktivasyonu, *Cryptococcus neoformans* pnömonisi, PCP, bilateral toksoplazma koryoretiniti, dissemine tüberküloz ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vaka raporları literatürde bildirilmiştir (76-81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Hematoloji bölümü tarafından takip edilen ve tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda, tek merkezli, retrospektif ve tanımlayıcı çalışma olarak yürütülmüştür. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.04.2021 tarihinde 360 nolu karar ile onaylanmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya hematolojik malignite tanılı ve en az 1 ay süre ile herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü kullanılan ≥ 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir.

Aşağıdaki kriterlerden en az birini sağlayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır:

- Takipte miyelofibrozis gelişmeyen, polisitemi vera ve esansiyel trombositoz tanısı ile tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalar,
- Hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz tanıları ile tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalar,
- Tirozin kinaz inhibitörü başlandıktan sonra takip süresi < 1 aydan kısa olan hastalar,

- Tirozin kinaz inhibitörü başlandıktan sonra düzenli takibi olmayan ya da dış merkezde takibine devam edilen hastalar.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik medikal kayıtlarının ve Hematoloji Bölümünde hastalara ait lokal medikal dosyaların geriye dönük olarak incelenmesi ile yürütülmüştür. Dosyalar bir hematoloji uzmanı ve bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından oluşan ekip tarafından değerlendirilmiştir. Lokal medikal dosyalar ve elektronik medikal kayıtlar değerlendirildikten sonra elde edilen sonuçlar hematoloji ve enfeksiyon hastalıkları anabilim dallarında görevli 2 öğretim üyesi tarafından doğrulandıktan sonra veri tabanına aktarılmıştır.

3.4. Tanımlar

3.4.1. Genel Tanımlar

Çalışma kapsamında değerlendirilecek olan tirozin kinaz inhibitörleri aşağıda belirtilmiştir:

- BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri; İmatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib
- Bruton Tirozin Kinaz (BTK) İnhibitörü; İbrutinib

- Bcl-2 İnhibitörü: Venetoklaks
- Janus Kinaz (JAK) İnhibitörü: Ruksolitiniib

Çalışmada yukarıda belirtilen tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen hematolojik maligniteli hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonlar değerlendirilmiştir. Ciddi enfeksiyon gelişimi CTCAE v5.0 yan etki derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiş ve grade 3-4 enfeksiyonlar ciddi enfeksiyon olarak gruplandırılmıştır. Yan etki derecelendirme sistemi Tablo.1’de sunulmuştur.

Tablo 1. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017

Derece	Yan Etki
1	Hafif; asemptomatik ya da hafif semptomlar Girişim gerektirmeyen, sadece klinik ya da tanısal gözlemler
2	Orta; minimal, lokal ya da invaziv olmayan girişim gerektiren; yaşla uyumlu enstrümantal günlük yaşam aktivitelerini (yemek hazırlama, alışveriş, telefon kullanma, para idaresi vs.) sınırlandıran
3	Ağır ya da ciddi ancak acil olarak hayatı tehdit etmeyen; hospitalizasyon ya da hospitalizasyonun uzamasını gerektiren, engelleyici, günlük yaşam aktivitelerini (banyo, giyinme, yemek yeme, tuvaleti kullanma, ilaçlarını alma, yatak dışında zaman geçirme) sınırlandıran
4	Hayatı tehdit eden sonuçlar; acil girişim gerektiren durumlar
5	Ölüm

3.4.2. Enfeksiyon Tanımları

Mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyon: Steril vücut bölgesi ya da fizik muayenede enfekte olduğu düşünülen steril olmayan vücut bölgesinden alınan

örnekte moleküler yöntemle ya da kültürde hastalık etkeninin izole edilmesi olarak tanımlanmıştır (82).

Klinik kanıtlı enfeksiyon: Enfeksiyon belirti ve bulguları olan hastada akciğer, sinüs, beyin, kemik, cilt, yumuşak dokuda enfeksiyon ile uyumlu radyolojik görünüm saptanması ancak etkenin izole edilememesi olarak tanımlanmıştır (82).

Sepsis ve Septik Şok: Sepsis ve septik şok tanımlaması Sepsis-3 kriterlerine göre yapılmıştır (83).

Pnömoni: Pnömoni tanımlaması ATS 2016 kriterlerine göre yapılmıştır (84).

İnvaziv Fungal Enfeksiyon: EORTC-MSG/ERC 2019 rehberindeki kriterlere göre tanımlanmıştır (85).

Sitomegalovirus enfeksiyonu ve hastalığı: ECIL-7 rehberine göre tanımlanmıştır (86, 87).

Kan dolaşımı enfeksiyonu: En az 1 kan kültüründe *S. aureus* gibi patojen olduğu bilinen mikroorganizmanın üremesi; 38 üzeri ateş, üşüme titreme ya da hipotansiyon olan hastada en az 2 kan kültüründe benzer antimikrobiyal duyarlılıkta koagülaz negatif stafilokok gibi kommensal etkenlerinin saptanması olarak tanımlanmıştır (88).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu: Kan ve kateter içi kan kültüründe yukarıda belirtilen etkenlerin saptanması olarak tanımlanmıştır (88).

Üriner Sistem Enfeksiyonu: IDSA 2011 rehberine göre tanımlanmıştır (89).

Tüberküloz: ATS/IDSA tanı rehberine göre tanımlanmıştır (90).

Nötropenik ateş: Mutlak nötrofil sayısı 500 ve altında olan hastalarda; 38,3 derece tek değer ateş ya da ateşin 1 saat boyunca 38 ve üzeri olması olarak tanımlanmıştır (91).

Gastroenterit: IDSA 2017 rehberi ve AGIHO/DGHO 2017 rehberlerine göre tanımlanmıştır (92, 93).

İntraabdominal Enfeksiyonlar: IDSA 2010 komplike intraabdominal enfeksiyonlar rehberine göre tanımlanmıştır (94).

BK virüs hemorajik sistiti: ECIL 2017 rehberine göre tanımlanmıştır (95).

3.5. Çalışma Protokolü

Hastaların tirozin kinaz inhibitörü başlandığı tarihteki demografik verileri, altta yatan hematolojik maligniteleri, komorbid durumları, hematolojik malignite açısından TKİ öncesi kullanılan veya TKİ ile kombine olarak kullanmakta olduğu immüsupresif tedaviler, kök hücre nakil öyküleri değerlendirilerek kayıt altına alınmıştır.

Hastalarda TKİ başlanması itibariyle, TKİ kullandıkları ve TKİ kesildikten 1 ay sonrasına kadarki süre boyunca nötropeni gelişimi, kullanılan immüsupresif tedaviler (kullanılan doz, süre), anti-mikrobiyal profilaksiler, mortalite kayıt altına alınmıştır. Bu süre içerisinde yukarıda tanımlanan enfeksiyon tanımlama kriterleri ile ciddi enfeksiyöz komplikasyon gelişimi, gelişme süresi ve ciddi enfeksiyon ile tirozin kinaz inhibitörü kullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Aynı hastada farklı zamanlarda gelişen farklı enfeksiyonlar kayıt altına alınarak

enfeksiyon epizodu olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon epizodları üzerinden hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonların ve etkenlerin dağılımı değerlendirilmiştir.

Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırılarak risk faktörü tanımlaması yapılmıştır. Hastaların demografik verilerinin, klinik özelliklerinin, kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin ve diğer kematerapötiklerin ciddi enfeksiyon gelişimine etkileri değerlendirilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

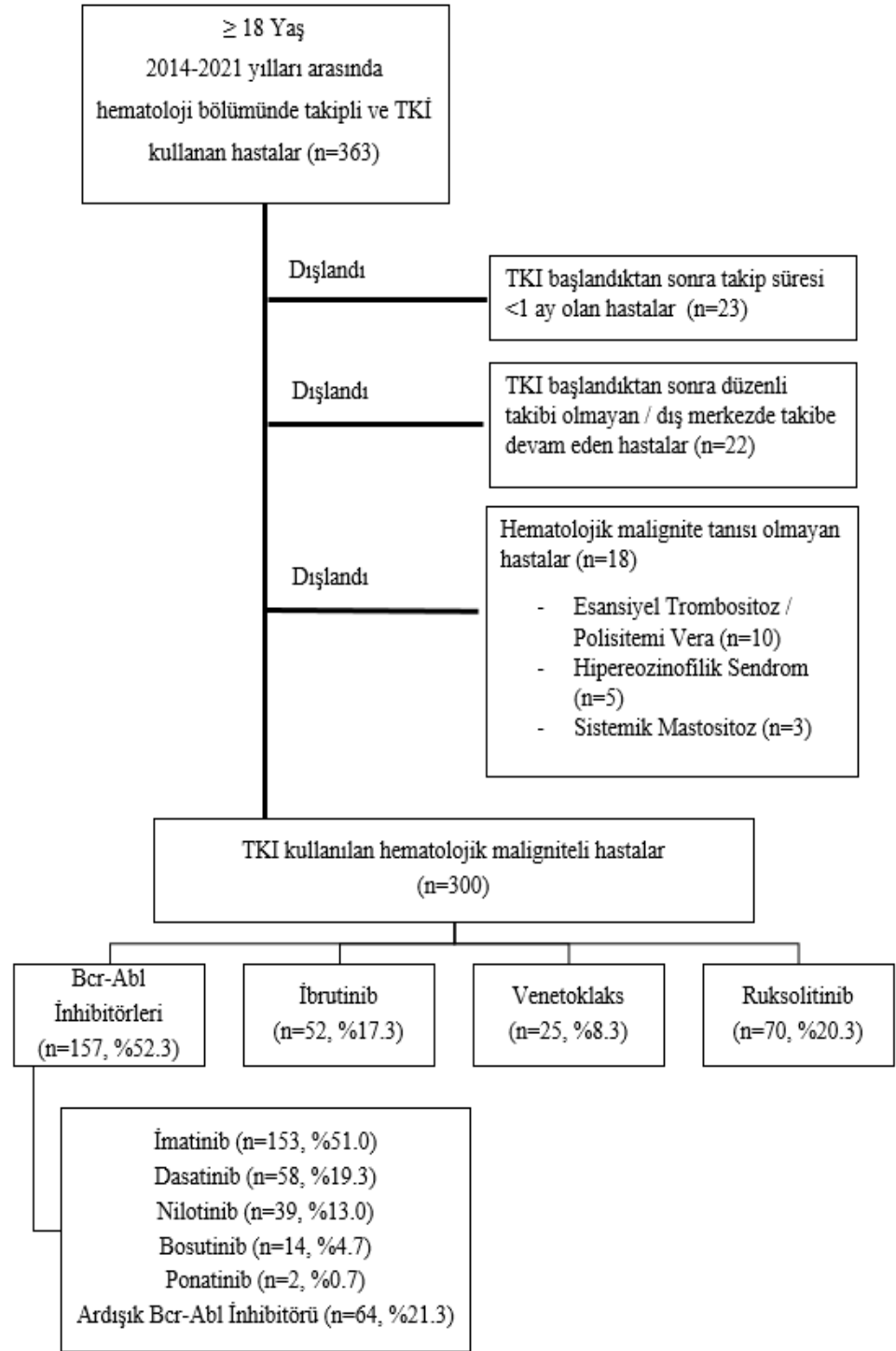
Çalışma verileri IBM SPSS Statistics, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk test, histogram ve Q-Q plots ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde, kategorik olmayan veriler ise ortalama, standart sapma veya ortanca, çeyrekler arası aralık (25%–75%) olarak sunulmuştur. Kategorik veriler Chi-square testi ile, kategorik olmayan değişkenlerden normal dağılıma uygun olmayanlar Mann–Whitney U, uygun olanlar ise Student t-test ile karşılaştırılmıştır. Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda ciddi enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla oluşturulan çok değişkenli analize tek değişkenli analizde her iki grup için n değeri ≥ 10 ve üzerinde olan, p değeri < 0.2 altında olan, birbiri ile orta-yüksek düzey korelasyon göstermeyen (Pearson korelasyon katsayısı < 0.6) değişkenler dahil edilmiştir. Oluşturulan lojistik regresyon modeline yaş, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik lenfositik lösemi, kronik miyeloid lösemi, akut lösemiler, non-hodgkin lenfoma, allojenik kök hücre nakli,

otolog kök hücre nakli, imatinib, ibrutinib, venetoklaks, rüksolitinib, TKİ öncesinde başlanan kemoterapötik kullanımı, TKİ öncesinde kortikosteroid kullanımı, TKİ ile eş zamanlı kortikosteroid kullanımı, TKİ ile eş zamanlı diğer kemoterapötik kullanımı, tirozin kinaz inhibitörü kullanımı sırasında nötropeni gelişimi ve mortalite dahil edilmiştir. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 300 hastada grade 3-4 enfeksiyon gelişim sıklığı %32.3 olarak saptanmıştır. Yayınlanmış literatür verileri değerlendirildiğinde tirozin kinaz inhibitörü ilişkili grade 3-4 enfeksiyon gelişim sıklığı %3.4 ile %26 arasında değişmektedir. Tip 1 hata %5 olarak kabul edildiğinde çalışmanın gücü %69 olarak saptanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmanın yürütüldüğü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji bölümünde 2014-2021 yılları arasında takip edilen ve tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen 363 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrası hastaların takip süresinin 1 aydan kısa olması, düzenli takipte olmaması veya hematolojik malignite tanısı olmaması nedeniyle 63 hasta dışlanarak toplam 300 hasta değerlendirilmiştir. (Şekil 1.)



Şekil 1. Çalışma Popülasyonu ve Kullanılan Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Dağılımı

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo.2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=300)

Yaş, median (25%-75% çeyreklik)		57 (43-67)
Cinsiyet, n(%)	Kadın	135 (45.0)
	Erkek	165 (55.0)
Komorbid hastalıklar, n (%)		
Diabetes Mellitus (DM)		49 (16.3)
Hipertansiyon (HT)		91 (30.3)
Koroner Arter Hastalığı (KAH)		60 (20.0)
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)		17 (5.7)
KOAH/Astım		24 (8.0)
Kronik Karaciğer Hastalığı		13 (4.3)
Solid Organ Malignitesi		16(5.3)
Polisitemi Vera		21 (7.0)
Esansiyel Trombositoz		4 (1.3)
Hematolojik malignite, n (%)		
Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)		25 (8.3)
Kronik Miyeloid Lösemi (KML)		138 (46.0)
Akut Miyeloid Lösemi (AML)		32 (10.7)
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)		20 (6.7)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)		17 (5.7)
Mantle Hücreli Lenfoma		9 (3.0)
Marjinal Zon Lenfoma		1 (0.3)
Foliküler Lenfoma		2 (0.7)
Tüylü Hücreli Lösemi		2 (0.7)
Waldenström Makroglobulinemisi (WM)		1 (0.3)
Richters Sendromu		8 (2.7)
Miyelofibrozis		56 (18.7)
Miyelodisplastik Sendrom (MDS)		7(2.3)
Hodgkin Lenfoma		3(0.1)
Allojenik Kök Hücre Nakli		56 (18.7)
Ototolog Kök Hücre Nakli		17 (5.7)
Graft Versus Host Hastalığı		37 (12.3)
Nötropeni		66 (22.0)
Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavileri, n (%)		
BCR-ABL İnhibitörü		157(52.3)
İmatinib		153 (51.0)
Dasatinib		58 (19.3)
Nilotinib		39 (13.0)
Bosutinib		14 (4.7)
Ponatinib		2 (0.7)
Ardışık kullanım		64 (21.3)

Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörü	52 (17.3)
İbrutinib	52 (17.3)
Bcl-2 İnhibitörü	25 (8.3)
Venetoklaks	25 (8.3)
JAK İnhibitörü	70 (20.3)
Ruksolitinib	70 (20.3)
Kombine tirozin kinaz inhibitörü	4 (1.3)
Tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte kemoterapi kullanımı ¹	64 (21.3)
Tirozin kinaz inhibitörü ile birlikte kortikosteroid kullanımı	50 (16.7)
1. Tirozin kinaz inhibitörleri ile kombine olarak kullanılan diğer kemoterapi ajanları: Lenalidomid, Rituksimab, İdarubicin, Sitozin arabinozid, Desitabin, Azasitidin, RCHOP protokolü, Hyper-CVAD protokolü, BFM protokolü, FLAG-IDA protokolü, FLAMSA protokolü, Hidroksiüre, Siklosporin, Obinituzumab, Nivolumab, Gemtuzumab ozogamisın, Midostaurin, Eculizumab'tır.	

Toplam 97 (%32.3) hastada en az bir enfeksiyon epizodu gelişmiştir. Hastaların %29.7 (n=29)'sinde bir, %18.6 (n=18)'sında iki, %16.5 (n=16)'inde üç, %11.3 (n=11)'inde dört, %23.6 (n=23)'sında beş ve üzerinde enfeksiyon epizodu tespit edilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörü kullanımı sonrasında ilk enfeksiyon epizodu gelişimine kadar geçen süre ortancası 122 gün (IQR 25-755, 36-512 gün) olarak saptanmıştır. İlk enfeksiyon saptanma süreleri BCR-ABL İnhibitörü, Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörü, Bcl-2 İnhibitörü Ve Jak İnhibitörü kullanımı için sırasıyla; 184 (49-866), 109 (28-457), 34 (13-71) ve 263 (103-575) gün olarak saptanmıştır (p=0.001, Kruskal Wallis test). BCR-ABL inhibitörlerinin ardışık olarak kullanıldığı subgrupta ilk enfeksiyon epizodunun saptanma süresi 182 (61-863) gündür. Tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda enfeksiyon gelişen ve gelişmeyenler, enfeksiyon gelişimine etki eden faktörler açısından karşılaştırılmıştır (Tablo.3 ve Tablo.4).

Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin enfeksiyon gelişimine etkisinin değerlendirilmesi, n=300

	Enf (+) n=97	Enf (-) n=203	P değeri	Unadjusted	Adjusted
Yaş, median (IQR, %25-75)	62 (49-69)	56 (40-66)	0.010	1.01 (1.003-1.035)	1.01 (0.99-1.04)
Kadın cinsiyet, n (%)	38 (39.2)	97 (47.8)	0.160	1.42 (0.86-2.32)	-
Kororbid hastalıklar, n (%)					
Diabetes Mellitus	24(24.7)	25(12.3)	0.006	2.34 (1.25-4.36)	2.56 (1.01-6.47)
Hipertansiyon	36(37.1)	55(27.1)	0.077	1.58 (0.94-2.65)	-
KAH	27(27.8)	33(16.3)	0.019	1.98 (1.1-3.54)	0.63 (0.25-1.57)
KBH	12(12.4)	5(2.5)	0.001	5.59 (1.91-16.3)	4.80 (1.06-21.7)
KOAH / Astım	14(14.4)	10(4.9)	0.005	3.25 (1.39-7.62)	10.3 (3.46-31.2)
Solid Organ Malignitesi	8 (8.2)	8(3.9)	0.120	2.19 (0.79-6.02)	-
Kronik Karaciğer Hastalığı	3(3.1)	10(4.9)	0.466	1.62 (0.43-6.03)	-
Esansiyel Trombositoz	1 (1.0)	3(1.5)	0.747	0.69 (0.71-6.76)	-
Polisitemi Vera	6(6.2)	15(7.4)	0.702	0.82 (0.31-2.20)	-
Hematolojik maligniteler, n(%)					
KLL	13(13.4)	12 (5.9)	0.028	2.46 (1.07-5.62)	12.3 (2.31-65.3)
KML	16(16.5)	122(60.1)	<0.001	0.13 (0.07-0.24)	N/A ¹
Akut Lösemiler	40 (41.2)	18(8.9)	<0.001	7.21 (3.83-13.5)	1.23 (0.34-4.38)
AML	22(22.2)	10 (4.9)	<0.001	5.66 (2.56-12.5)	-
ALL	15(15.5)	5(2.5)	<0.001	7.24 (2.54-20.5)	-
Tüylü Hücreli Lösemi	1(1.0)	1(0.5)	0.604	2.11 (0-13-34.0)	-
MDS	5(5.2)	2(1.0)	0.032	5.46 (1.04-28.6)	-
Non-Hodgkin Lenfoma	16(16.5)	11(5.4)	0.002	3.44 (1.53-7.75)	4.73 (0.98-22.7)
Hodgkin Lenfoma	2(2.1)	1(0.5)	0.221	4.25	-

				(0.38-47.4)	
AKHN	37(38.1)	19(9.4)	<0.001	5.97 (3.19-11.1)	4.02 (1.63-9.90)
OKHN	10(10.3)	7(3.4)	0.016	3.21 (1.18-8.73)	1.86 (0.37-9.30)
GVHH	23(23.7)	14(6.9)	<0.001	4.19 (2.04-8.59)	N/A²
Nötropeni	54(55.7)	12(5.9)	<0.001	19.9 (9.85-40.5)	8.74 (3.69-20.7)
Mortalite	43(44.3)	3(3.9)	<0.001	19.4 (8.6-43.7)	

Tablo 4. Hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer kemoterapötiklerin ciddi enfeksiyon gelişimine etkisinin değerlendirilmesi, n=300

İlaçlar	Enf (+) n=97	Enf (-) n=203	P değeri	Unadjusted	Adjusted
BCR-ABL İnhibitörleri	31(32.0)	127(62.6)	<0.001	0.28 (0.16-0.46)	N/A³
İmatinib	30(30.9)	123(60.6)	<0.001	0.29 (0.17-0.48)	1.39 (0.52-3.73)
Dasatinib	15(15.5)	43(21.2)	0.241	0.68 (0.35-1.29)	-
Nilotinib	9(9.3)	30(14.8)	0.185	0.59 (0.26-1.29)	-
Bosutinib	4(4.1)	10(4.9)	0.755	0.83 (0.25-2.71)	-
Ponatinib	--	2(1.0)	N/A	-	-
İbrutinib	26(26.8)	25(12.3)	0.003	2.49 (1.35-4.58)	2.49 (1.35-4.58)
Venotoklaks	20(20.6)	5(2.5)	<0.001	10.2 (3.72-28.3)	1.00 (0.11-8.62)
Ruksolitininib	23(23.7)	47(23.2)	0.915	1.03 (0.58-1.82)	1.43 (0.34-5.93)
Ardışık BCR-ABL İnhibitörü kullanımı	15(15.5)	49(24.9)	0.080	0.57 (0.30-1.08)	-
Kombine TKİ kullanımı	3(3.1)	1(0.5)	0.078	6.44 (0.66-62.8)	-
TKİ öncesinde diğer KT kullanımı	54(55.7)	69(34)	<0.001	3.65 (2.12-6.29)	2.55 (1.13-5.73)
Rituksimab	21(21.6)	11 (5.4)	<0.001	4.79 (2.20-10.49)	N/A⁴

Bendamustin	8(8.2)	3 (1.5)	0.005	5.99 (1.55-23.19)	-
Lenalidomid	7(7.2)	3(1.5)	0.013	5.18 (1.31-20.5)	-
Azasitidin	6(6.2)	1(0.5)	0.003	13.3 (1.58-112.2)	--
Desitabin	6(6.2)	2(1.0)	0.012	6.62 (1.31-33.4)	-
Hidroksiüre	18(18.6)	55(27.1)	0.107	0.61 (0.33-1.11)	-
Kortikosteroid	39(40.2)	29(14.3)	<0.001	4.0 (2.2-7.0)	1.84 (0.58-5.84)
HCVAD	4(4.1)	3(1.5)	0.172	2.86 (0.62-13.0)	-
3+7	6(6.2)	1(0.5)	0.003	13.3 (1.58-112.2)	-
RCHOP	5 (5.2)	1 (0.5)	0.009	10.9 (1.26-95.39)	-
TKİ ile beraber KT kullanımı	49(50.5)	15(23.4)	<0.001	12.7 (6.6-24.7)	5.28 (2.21-12.5)
Rituksimab	2(2.1)	4(2.0)	0.958	1.04 (0.18-5.819)	-
Desitabin	17(17.5)	3(1.5)	<0.001	14.1 (4.04-49.6)	-
Hidroksiüre	3(3.1)	3(1.59)	0.366	2.12 (0.42-10.79)	-
Azasitidin	4(4.1)	-	N/A	-	-
İdarubisin	4(4.1)	-	N/A	-	-
Siklosporin	3(3.1)	2(1.0)	0.201	3.20 (0.52-19.5)	-
HCVAD	7(7.2)	-	N/A	-	-
BFM	3(3.19)	-	N/A	-	-
FLAGIDA	2(2.1)	-	N/A	-	-
Kortikosteroid	32(33)	18(8.9)	<0.001	5.06 (2.66-9.62)	1.79 (0.68-4.70)

¹ KML, imatinib ve TKİ öncesinde KT kullanımı ile yüksek korelasyon gösterdiği için modele dahil edilmedi (pearson korelasyon katsayısı, 0.85, 0.61).

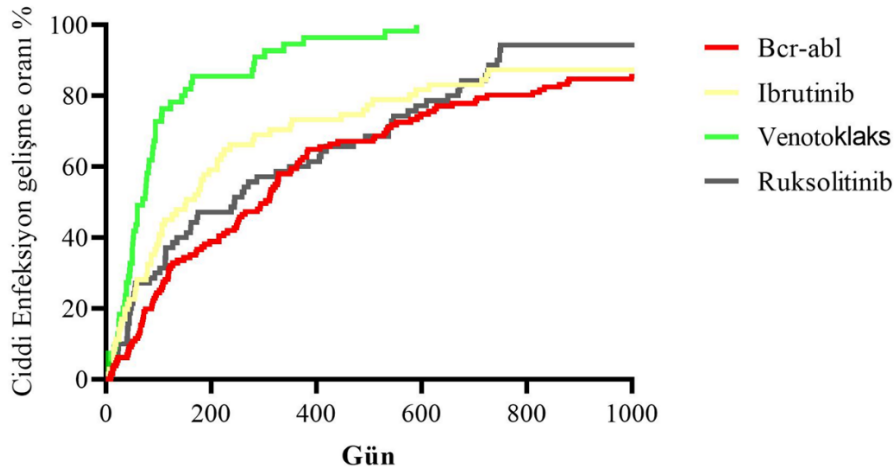
² GVHH, akut lösemi ile yüksek düzey korelasyon gösterdiği için modele dahil edilmemiştir (pearson korelasyon katsayısı, 0.78).

³ Bcr-abl inhibitörleri, imatinib ile yüksek düzey korelasyon gösterdiği için modele dahil edilmedi (pearson korelasyon katsayısı, 0.97).

⁴ Rituksimab, ibrutinib ile yüksek düzey korelasyon gösterdiği için modele dahil edilmedi (pearson korelasyon katsayısı, 0.61).

Toplam 97 hastada 327 enfeksiyon epizodu geliştiği saptanmıştır. BCR-ABL inhibitörü, ibrutinib, venetoklaks ve ruksolitinin tedavileri verilen hastalarda ciddi enfeksiyon gelişme süreleri sırasıyla; 304 (102-614), 153 (56-489), 70 (39-107) ve 244 (54-578) gündür ($p<0.001$, Kruskal Wallis test). Tirozin kinaz inhibitörü kullanımı sırasında zamana bağlı ciddi enfeksiyon gelişme oranı Şekil.2’de sunulmuştur.

Figür 1 Tirozin Kinaz Kullanımı Sonrasında Ciddi Enfeksiyon Gelişimi

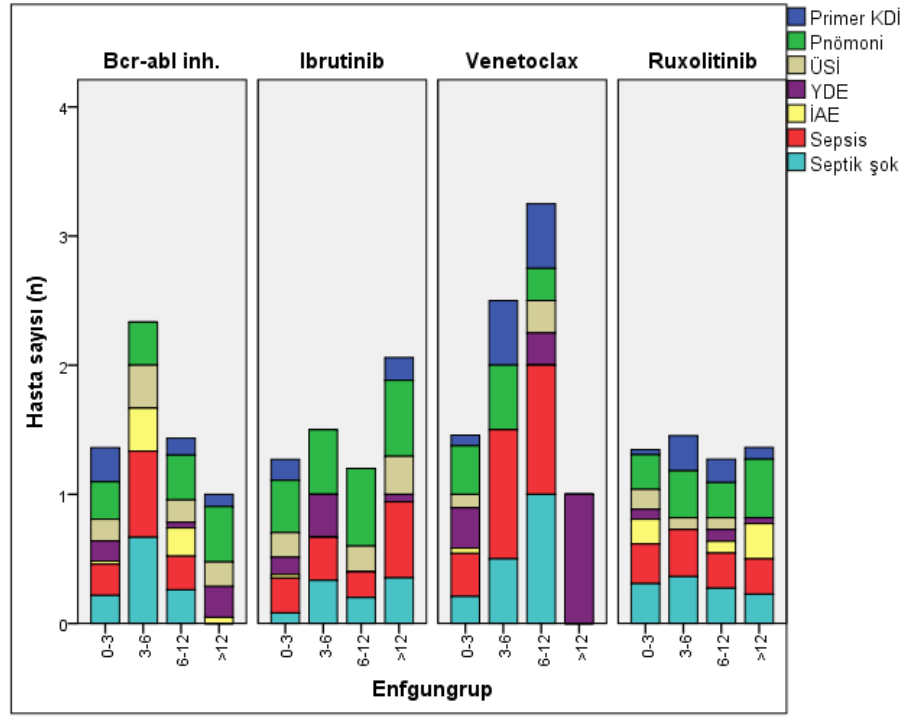


Şekil 2. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hastalarda Zamana Bağlı Ciddi Enfeksiyon Gelişme Oranı

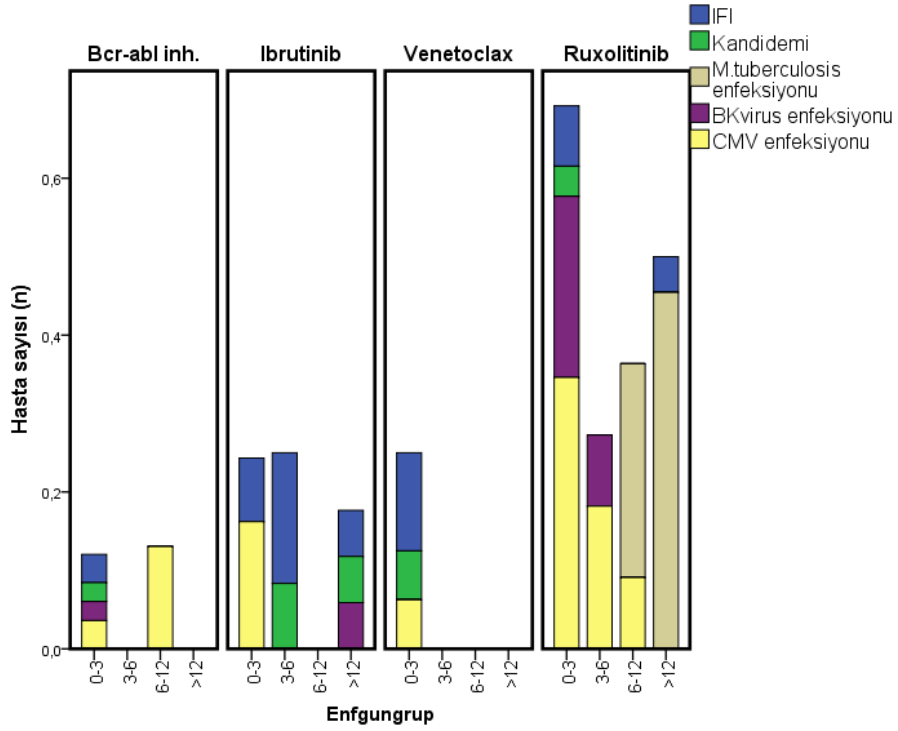
Bu enfeksiyonların dağılımı değerlendirilmiştir (Tablo.5). BCR-ABL inhibitörü, ibrutinib, venetoklaks ve ruksolitinin kullanılan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonların zamansal dağılımı Şekil.3’te; fırsatçı enfeksiyonların zamansal dağılımı ise Şekil.4’te sunulmuştur.

Tablo 5. Tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonların dağılımı (n=327 enfeksiyon epizod) [¶]

	n	%	Enfeksiyon gelişim süresi, gün, median (IQR 25-75)
Pnömoni (Bakteriyel ve viral pnömoniler)	121	37.0	278 (75-594)
Mikrobiyolojik kanıtlı	66	20.2	227 (59-621)
Bakteriyel	40	12.2	312 (81-1096)
Viral	26	8	186 (55-540)
Klinik tanı	55	16.8	311 (82-599)
Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu	56	17.1	136 (67-395)
Kateter ilişkili KDE	38	11.6	155 (84-463)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	50	15.3	108 (52-365)
Üriner Sistem Enfeksiyonu	48	14.7	126 (57-455)
İntraabdominal Enfeksiyon	24	7.3	251 (53-661)
Gastroenterit	5	1.5	
Diğer ¹	19	5.8	
Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	2	0.6	179(19-170)
İnvaziv Fungal Enfeksiyon	19	5.8	90 (38-212)
Kandidemi	9	2.8	
Aspergillus	7	2.1	
İnvaziv Pulmoner Aspergilloz	6	1.8	
Fungal Sinüzit	1	0.3	
Mukormikoz	1	0.3	
<i>P. jirovecii</i> pnömonisi (PCP)	1	0.3	
Paecilomyces (pnömoni + SSS enfeksiyonu)	1	0.3	
<i>M.tuberculosis</i> Enfeksiyonları	3	0.9	493(245-493)
Lenfadenit	1	0.3	
Gastrointestinal sistem	1	0.3	
Akciğer	1	0.3	
CMV Enfeksiyonu	27	8.3	86 (44-259)
BK Virüs Hemorajik Sistiti	10	3.1	70(43-171)
<i>C.difficile</i>	1	0.3	
Hepatit B reaktivasyonu ilişkili fulminan hepatit	1	0.3	
Zona zoster enfeksiyonu	2	0.6	
Toksoplazma retiniti	1	0.3	
Nötropenik ateş	170	52.0	107(52-316)
Sepsis	96	29.4	177(73-352)
Septik şok	75	22.9	180 (81-328)
32 enfeksiyon epizodunda birden fazla eş zamanlı bir enfeksiyon odağı tanımlanmıştır.			
1. Diğer intraabdominal enfeksiyonlar; tifilit, peritonit, intraabdominal abse, kolesistit, nekrotizan pankreatittir.			



Şekil 3. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hastalarda Ciddi Enfeksiyonların Zamansal Dağılımları



Şekil 4. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hastalarda Fırsatçı Enfeksiyonların Zamansal Dağılımları

Tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonlardan mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olanların etken dağılımları Tablo.6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyonlarının etken dağılımları

	n	%
Bakteriyemi, n=56		
Gram pozitifler	24	42.9
Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS)	16	28.6
<i>Enterococcus</i> spp.	4	7.1
<i>S.aureus</i>	2	3.6
<i>Streptococcus</i> spp.	2	3.6
Gram negatifler	29	51.8
Enterobakterales	19	33.9
<i>S.maltophilia</i>	3	5.4
Diğer gram negatifler ¹	7	12.5
Polimikrobiyal ²	3	5.3
Kandidemi, n=9		
<i>C.albicans</i>	3	33.3
<i>C.non albicans</i> ³	3	33.3
<i>Trichosporon</i> spp.	3	33.3
Pnömoni, n=66		
Bakteriyel	40	60.7
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	6.1
<i>S.maltophilia</i>	5	7.6
<i>P.aeruginosa</i>	3	4.5
Enterobakterales	12	18.2
<i>S.pneumoniae</i>	1	1.5
Diğer bakteriyel etken ⁴	5	7.6
Polimikrobiyal-bakteriyel ⁵	10	15.2
Viral	26	39.3
COVID-19	15	22.7
<i>İnfluenza A</i>	5	7.6
Diğer viral etken ⁶	6	9.1
Üriner Sistem Enfeksiyonu, n= 48		
Enterobaktareles	28	48.3
Diğer gram negatifler ⁷	5	10.4
Gram pozitifler ⁸	2	4.2
<i>Kandida</i>	9	18.8
Polimikrobiyal ⁹	4	8.3
Yumuşak Doku Enfeksiyonu, n=17		
Gram negatif ¹⁰	11	64.7
Gram pozitif ¹¹	4	23.5
Fungal ¹²	2	11.8

Gastroenterit, n=5		
<i>Rotavirus</i>	3	60.0
<i>Adenovirus</i>	1	20.0
<i>Giardia</i>	1	20.0
SSS Enfeksiyonu, n=2		
<i>Herpes simplex tip 1</i>	1	0.2
<i>Paecilomyces spp.</i>	1	0.2
1. Bakteriyemi grubunda yer alan diğer gram negatif bakteriler şunlardır: <i>Ralstonia pickettii</i>, <i>Alcaligenes faecali</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Achromobacter denitrificans</i> 2. Polimikrobiyal bakteriyemilerde saptanan etkenler: <i>E.coli</i>, <i>S.parasanguinis</i>, <i>K.oxytoca</i>, <i>E.faecium</i>, <i>E.fecalis</i>, <i>C.freundii</i> 'dir. 3. <i>C.non albicans</i>: <i>C.keyfr</i>, <i>C.krusei</i> 4. Bakteriyel pnömonilerde saptanan diğer bakteriyel etkenler: <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Moraxella nonliquefaciens</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Chryseobacterium indologenes</i> olarak tanımlanmıştır. 5. Polimikrobiyal bakteriyel pnömonilerde saptanan etkenler şunlardır: <i>A.baumannii</i>, <i>A.pitti</i>, <i>K.pneumoniae</i>, <i>S.maltophilia</i>, <i>E.faecium</i>, <i>M.morganii</i>, <i>E.cloacae</i>, <i>E.coli</i>, <i>Raoultella ornithinolytica</i>, <i>S.aureus</i>, <i>P.aeruginosa</i> 6. Viral pnömonilerde saptanan diğer viral etkenler: Parainfluenza, Rhinovirus, Coronavirus 229E, Coronavirus OC43, Respiratuvar Sinsitiyal Virüs (RSV)'dir. 7. Üriner sistem enfeksiyonlarında saptanan diğer gram negatif bakteriler: <i>Pseudomonas spp.</i> ve <i>S.maltophilia</i>'dir. 8. Üriner sistem enfeksiyonlarında saptanan gram pozitif bakteriler: <i>S.aureus</i> ve <i>E.faecium</i>'dur. 9. Üriner sistem enfeksiyonlarında saptanan polimikrobiyal etkenler: <i>E.coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>A.baumannii</i>, <i>Enterococcus spp.</i> 'dir. 10. Yumuşak doku enfeksiyonlarında saptanan gram negatif etkenler: <i>E.coli</i>, <i>K.pneumoniae</i>, <i>S.maltophilia</i>, <i>Pseudomonas spp.</i>'dir. 11. Yumuşak doku enfeksiyonlarında saptanan gram pozitif etkenler: <i>E.faecium</i> (VRE dahil), KNS, <i>S.aureus</i>, <i>Corynebacterium spp.</i> 'dir. 12. Yumuşak doku enfeksiyonlarında saptanan fungal etkenler: <i>C.krusei</i> ve mukormikozdur.		

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) kullanılan hematolojik maligniteli hastalarda ciddi enfeksiyon gelişme insidansı %32,3 saptanmıştır. Literatürde tüm tirozin kinaz inhibitörlerinin enfeksiyon insidansını değerlendiren çalışma bulunmamıştır. Literatürde tirozin kinaz inhibitörleri ile enfeksiyon gelişimi üzerine çalışmalar, daha çok Bruton Tirozin Kinaz (BTK) İnhibitörü ibrutinib üzerine yoğunlaşmıştır. Tillman ve arkadaşları, ibrutinib tedavisi alan hematolojik maligniteli hastalarda ciddi enfeksiyon gelişme insidansını %20-26 olarak saptamıştır (56). Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek enfeksiyon sıklığının, çalışmamıza dahil edilen hematolojik malignite endikasyonlarının geniş olması ve birden fazla tirozin kinaz inhibitörü kullanımının değerlendirilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda yer alan hastaların hepsinin tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alması, altta yatan hematolojik hastalık gruplarının geniş ve heterojen olması, allojenik ve otolog kök hücre nakil öyküleri ve tirozin kinaz inhibitörleri ile eş zamanlı ya da öncesinde kemoterapi kullanımı olması nedeniyle gelişen ciddi enfeksiyonların sadece tirozin kinaz inhibitörleri ile ilişkilendirilemeyeceği düşünülmüştür. Bu nedenle enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruptaki hastalar klinik ve demografik özellikleri, kullandıkları tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer kemoterapötikler açısından karşılaştırılarak, risk faktörü tanımlaması yapılmıştır. Tek değişkenli analizde $p < 0.02$ altında olan ve birbiri ile korelasyon göstermeyen veriler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde hastaların klinik ve demografik verileri değerlendirildiğinde; diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, altta yatan

KOAH/astım hastalığı, kronik lenfositik lösemi (KLL), allojenik kök hücre nakli (AKHN) ve nötropeni ciddi enfeksiyon gelişimini arttıran risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Kronik miyeloid lösemi (KML) ise enfeksiyon gelişimi açısından koruyucu olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer kemoterapötikler ciddi enfeksiyon gelişimi açısından değerlendirildiğinde, tirozin kinaz inhibitörlerinden sadece ibrutinib kullanımının enfeksiyon gelişme riskini artırdığı saptanmıştır. Tirozin kinaz inhibitörlerinden İmatinib ise enfeksiyon gelişimi açısından koruyucu bulunmuştur. Ayrıca tirozin kinaz inhibitörlerinden önce son bir yıl içinde kemoterapi kullanımı ve tirozin kinaz inhibitörleri ile eş zamanlı kemoterapi kullanımının enfeksiyon gelişme riskini artırdığı saptanmıştır. Literatürde tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda gelişen enfeksiyonların risk faktörlerini değerlendiren çalışmalara baktığımızda, bu çalışmalar yine ibrutinib kullanılan hastalarda enfeksiyon gelişme riskini değerlendiren çalışmalardır. Varughese ve arkadaşları, ibrutinib kullanılan lenfoid kanser tanılı hastalarda ciddi enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerini; daha önce çoklu tedavi kullanımı ve nötropeni olarak tanımlamıştır (96). Rogers ve arkadaşları, ibrutinib kullanılan hastalarda gelişen oportünistik enfeksiyonlar için risk faktörlerini diabetes melitus, karaciğer hastalığı ve daha önce çoklu tedavi kullanımı olarak tanımlamıştır (97). Mauro ve arkadaşları ise ibrutinib tedavisi alan KLL hastalarında gelişen enfeksiyonlar için risk faktörlerini; ibrutinib tedavisi öncesi son 1 yıl içinde pnömoni ve ciddi enfeksiyon geçirmek, altta yatan KOAH hastalığı olması ve ibrutinib tedavisi öncesi 2 ya da daha fazla tedavi kullanımı olarak tanımlamıştır. Mauro ve arkadaşları tanımladıkları bu risk faktörleri üzerinden ibrutinib tedavisi alan KLL hastalarında

enfeksiyon gelişimi için skorlama sistemi geliştirmiştir. Skorlama sistemine göre düşük risk grubunda olan hastalarda enfeksiyon gelişme riski %23, yüksek risk grubunda olan hastalarda ise enfeksiyon gelişme riski %62.7 olarak saptanmıştır (98). Sonuç olarak bu çalışmaları değerlendirdiğimizde, çalışmamıza benzer şekilde komorbid hastalıklar, nötropeni ve tirozin kinaz inhibitörleri öncesi tedavi kullanımının enfeksiyon gelişme riskini artırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda çok değişkenli analiz sonuçlarında hematolojik maligniteler arasında, kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalığının enfeksiyon gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (OR:12.3 (2.31-65.3)). KLL hastalarında primer hastalık ilişkili olarak, hipogamaglobulinemi, T hücre subgruplarında anormallikler, kompleman aktivitesinde bozulma ve nötrofil/monosit disfonksiyonu görülmektedir. Buna bağlı olarak hastalarda hücrel ve humoral immünite bozulmuştur (99). Hipogamaglobulinemi, hemen hemen tüm KLL hastalarında görülür ve hastalığın ilerlemesi ile daha belirgin hale gelir. Bu hastalarda hipogamaglobulinemi ile enfeksiyon sıklığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Serum IgA ve IgG4 eksikliklerinin yanı sıra, mukozal fonksiyonun da bozulmasına bağlı olarak en sık tutulan enfeksiyon bölgesi solunum yoludur (100). KLL hastalarında hastalık ilişkili faktörler (hastalığın evresi, hastalık durumu, tedavi yanıtı, immün disfonksiyon), hasta ilişkili faktörler (ileri yaş, komorbid hastalıkları, fonksiyonel durumu) ve tedavi ilişkili faktörler (kullanılan tedavi ajanları, süresi, monoterapi ya da kombine tedavi olması, daha önce aldığı tedaviler ve sayısı) enfeksiyon gelişme riskini etkilemektedir (57). KLL hastalarının yaklaşık %70'i tanı anında 65 yaş ve üzeridir. İleri yaştaki bu hastalarda komorbid hastalıklar da daha fazla görülmektedir. Hastalarda en sık

görülen komorbiditeler; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve diabetes mellitus'tur. Hastanın yaşı, komorbid hastalıkları ve fonksiyonel durumuna göre verilecek tedavi rejimi belirlenmektedir (101). KLL hastalığının ileri evresinde ya da kullanılan tedavi ajanlarına bağlı olarak nötropeni gelişmektedir. Nötropeni gelişen hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır (102).

Literatürdeki veriler değerlendirildiğinde, KLL hastalarında kullanılan tedavi ajanlarının da enfeksiyon gelişme riskini artırdığı görülmüştür. Uzun yıllardır KLL hastalarında standart tedavi olarak kullanılan klorambusil ile ilgili tekrarlayan üriner sistem ve solunum yolu enfeksiyonları tanımlanmıştır. Diğer bir alkileyici ajan olan bendamustin tek başına ya da diğer ajanlarla kombine olarak KLL tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak hematolojik maligniteli hastalarda, bendamustin kullanımının nötropeni gelişimini ve enfeksiyona yatkınlığı artırmadığı gösterilmiştir (103). Başta fludarabin olmak üzere tedavide kullanılan pürin analoglarının kullanıma girmesiyle, KLL hastalarında gelişen enfeksiyonların dağılımı değişmiştir. Fludarabin, T hücre fonksiyonlarında da bozulmaya neden olarak fırsatçı enfeksiyonların gelişimine neden olmaktadır. Fludarabin kullanılan hastalarda; *Listeria*, *Mikobakteri*, *Nocardia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, herpes virüs ve sitomegalovirus enfeksiyonları bildirilmiştir (104). Anti-CD20 monoklonal antikoru rituksimab, KLL hastalarında monoterapi olarak ve kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Byrd ve arkadaşları, rituksimab ve fludarabin kombine tedavisi alan KLL hastalarında ciddi enfeksiyon insidansını %20 olarak saptamıştır. Gelişen enfeksiyonların çoğu mukokütanöz enfeksiyonlar olmakla birlikte hastalarda

oportünistik enfeksiyonlar (lokalize varisella zoster ve herpes simplex enfeksiyonları, sitomegalovirus pnömonisi, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi) da saptanmıştır (105). Rituksimab, Hepatit B virüs reaktivasyonu için de yüksek riskli bir ajandır (106, 107). Wierda ve arkadaşları Fludarabin, Siklofosfamid, Rituksimab (FCR) kemoimmünoterapisi alan relaps/refrakter KLL hastalarında ciddi enfeksiyon gelişimini %16 olarak saptamıştır. Hastaların %6'sında ciddi enfeksiyon gelişmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir (108). Çalışmamızda da tirozin kinaz inhibitörü öncesi KLL nedeniyle kullanılan tedavilerde fludarabin, siklofosfamid, rituksimab ve bendamustin sıklıkla yer almaktadır. Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi öncesi, son bir yıl içinde diğer kemoterapi ajanlarının kullanımının ciddi enfeksiyon riskini 2.55 (1.13-5.73) kat artırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda ibrutinib kullanan hastalarda, diğer tirozin kinaz inhibitörlerine göre enfeksiyon gelişme riski artmıştır (OR:2.49 (1.35-4.58)). Ancak literatürde ibrutinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörlerini karşılaştıran çalışma bulunmamıştır. İbrutinib, en sık kronik lenfositik lösemi (KLL) olmak üzere çeşitli lenfoid kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Burger ve ark. daha önce tedavi almamış, başlangıç tedavisi olarak ibrutinib kullanılan 65 yaş ve üzeri KLL hastalarında ciddi enfeksiyon gelişme insidansını %4 olarak saptamıştır (109). Byrd ve ark. ise daha önce tedavi almış KLL hastalarında ciddi enfeksiyon gelişme insidansını %24 olarak bulmuştur (110). Byrd ve arkadaşlarının ibrutinib kullanılan KLL hastalarını değerlendirdiği diğer klinik çalışmasında, daha önce tedavi alan relaps refrakter KLL hastaları ve daha önce tedavi almayan KLL hastalarında gelişen ciddi enfeksiyonlar sırasıyla %51 ve %13 olarak saptanmıştır.

İbrutinib alan hastalarda gözlenen enfeksiyöz komplikasyonlar, daha önce tedavi almamış hastalara kıyasla, relaps refrakter KLL hastalarında önemli oranda yüksek olduğu ancak ibrutinib kullanım süresi uzadıkça enfeksiyon gelişme sıklığının azaldığı saptanmıştır. İbrutinib tedavisi alan ve daha önce tedavi almış relaps refrakter hastalarda 1,2 ve 3. yıllarda gelişen enfeksiyon sıklığı sırasıyla %36, %32 ve %24 olarak saptanmıştır. Daha önce tedavi almamış KLL hastalarında ise 1,2 ve 3. yıllarda gelişen ciddi enfeksiyonlar sırasıyla %10, %8 ve %4 olarak saptanmıştır. Ciddi enfeksiyonlar çalışmamızda olduğu gibi ilk bir yıl içinde daha sık saptanmıştır. Relaps refrakter hastalarda ciddi enfeksiyon gelişiminin daha fazla olmasının ve ibrutinib kullandıkça gelişen bu enfeksiyonların azalmasının nedenlerinden birinin daha önce kullanılan kemoterapi rejimlerinin uzamış immünsupresif etkilerinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (111). Çalışmamızda yer alan 25 KLL hastası değerlendirildiğinde bu hastaların %84'ü, tirozin kinaz inhibitörü öncesi tedavi almış hastalardır. Çalışmamızdaki KLL hastalarının %88'inin ise tirozin kinaz inhibitörlerinden ibrutinib kullandığı saptanmıştır. Literatürdeki verilere benzer şekilde çalışmamızda da KLL hastalarında gelişen enfeksiyonların yüksek olmasının nedeni, daha önce tedavi kullanımı ve ibrutinib kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki verileri değerlendirdiğimizde, yine benzer şekilde tirozin kinaz inhibitörleri başlangıç tedavisi ve monoterapi olarak kullanıldığında enfeksiyon gelişme riskini artırmadığı düşünülmüştür. Ancak daha önce çoklu tedavi alan hastalarda kurtarma tedavisi olarak tirozin kinaz inhibitörleri kullanıldığında ciddi enfeksiyon gelişimi açısından yakın takip etmek gerektiği sonucuna varılmıştır.

Chanan-Khan ve ark. daha önce ortalama iki farklı tedavi rejimi alan relaps refrakter KLL hastalarında ibrutinib-rituksimab-bendamustin tedavisi alan hastalar ile plasebo-rituksimab-bendamustin alan hastaları karşılaştırdığı klinik çalışmasında, gelişen ciddi enfeksiyonlar açısından her iki grup arasında fark saptamamıştır (%29 - %25). KLL hastalarında anti-CD20 monoklonal antikor ya da kemoimmünoterapi rejimlerine ibrutinib eklenmesinin enfeksiyon gelişim riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (112). Çalışmamızda ise farklı olarak ibrutinib kullanımının ve tirozin kinaz inhibitörleri ile eş zamanlı kemoterapi kullanımının ciddi enfeksiyon gelişme riskini artırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörlerinden ciddi enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğu saptanan ibrutinib ilişkili enfeksiyonları değerlendiren literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda; Varughese ve arkadaşları, ibrutinib tedavisi alan lenfoid kanser tanılı hastaların %11.4 (n=43)'ünde ciddi enfeksiyon geliştiğini saptamıştır. Ciddi enfeksiyonların %84'ünün ilk bir yıl içinde geliştiğini ve enfeksiyon gelişimine kadar geçen sürenin 136 gün olduğunu saptamıştır. Hastalarda en sık pnömoni ve primer kan dolaşımı enfeksiyonu geliştiğini saptamıştır. Çalışmada hastaların %4.2'sinde ise fungal enfeksiyon geliştiği saptanmış olup, tanımlanan bu enfeksiyonlar; invaziv aspergilloz, PCP, *Cryptococcus* enfeksiyonu ve kandidemidir (96). Çalışmamızda ibrutinib kullanan hastalarda ilk ciddi enfeksiyon gelişimine kadar geçen süre ortancası 184 gün olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde ibrutinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri kullanan hastalarda gelişen enfeksiyonların çoğunun, ilk 1 yıl içinde geliştiği saptanmıştır. Tillman ve arkadaşlarının ibrutinib tedavisi alan hastalarda gelişen enfeksiyonları değerlendirdiği sistematik analizde, en sık

saptanan ciddi enfeksiyon çalışmamızda olduğu gibi pnömoni olarak saptanmıştır. Hastalarda ölümcül seyreden enfeksiyonların içinde fırsatçı enfeksiyonlar yer almaktadır. İbrutinib kullanan hastalarda gelişen fırsatçı enfeksiyonlar; *Pneumocystis*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Nocardia* ve *Aspergillus* türleri olarak tanımlanmıştır. İbrutinib kullanılan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyon insidansı, hematolojik maligniteli hastalarda kullanılan diğer sitotoksik tedavilerle benzer şekilde bulunması nedeniyle, ibrutinib kullanılan hastalarda antimikrobiyal profilaksi yaklaşımlarının da gündeme gelebileceği belirtilmiştir (56).

Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında gelişen enfeksiyonlar, hastalarda mortalite ve morbiditenin majör sebebidir. İndüksiyon tedavisi alan AML hastalarında, uzamış ve derin nötropeni görülmektedir. Gupta ve arkadaşları, indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi alan 95 AML hastasında, 382 febril epizod tanımlamıştır. Febril epizodların %49’unda klinik olarak dökümente, %22.5’inde ise mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanmıştır (113). Cannas ve arkadaşları ise, 459 AML hastasında saptanan 1369 ateş epizodunu değerlendirilmiştir. Epizodların %42’sinde klinik dökümente, %58’inde ise mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyon tanımlanmıştır. 87 hastada ise invaziv pulmoner aspergilloz saptanmıştır (114). Bu veriler göz önüne alındığında, çalışmamızda da beklentimiz AML hastalarında enfeksiyon gelişme riskinin artacağı yönündeydi. Ancak çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarında akut lösemiler ve non-hodgkin lenfomalarda enfeksiyon gelişme riski artarken, çok değişkenli analizde risk artışına neden olmadığı saptanmıştır. Ancak çalışmamızdaki hematolojik malignitelerdeki heterojenite ve subgruplardaki hasta sayılarının düşük olması nedeniyle, çalışmamızın gücünün

akut lösemilerin ve lenfomaların ciddi enfeksiyon gelişme riskini artırmadığını söylemek için yeterli olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda yer alan en geniş hematolojik malignite grubu kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarıdır. KML hastalarının %90-95'inde Philadelphia kromozomu (Ph) pozitifdir. Bu kromozom pozitif olan hastalarda, hastalık patogenezinde ana rol oynayan, kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesine sahip olan BCR-ABL proteini oluşur. Bu nedenle KML hastalarının temel tedavisini, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri oluşturmaktadır. BCR-ABL inhibitörleri, yine çalışmamızda yer alan en geniş tirozin kinaz inhibitörü grubudur. İlk basamak tedavide çalışmamızda da olduğu gibi en sık kullanılan ajan İmatinib'tir. İmatinib direnci ya da intoleransı gelişen hastalarda 2. ve 3. nesil tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib kullanılmaktadır. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanılmasıyla, KML hastalarında beklenen yaşam süresi, hastalık olmayanlarla benzer düzeye gelmiştir. BCR-ABL inhibitörleri, KML hastalarında ömür boyu tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak derin moleküler yanıt gelişen hastalarda tedavi kesilmesi gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda tirozin kinaz inhibitörü kesilen hastaların %40-60'ında tam moleküler yanıtın devam ettiği gösterilmiştir (115). KML hastalığı ana belirteci olan Philadelphia kromozomu, erişkin akut lenfeoblastik lösemi (ALL) hastalarında da % 16-44 oranında pozitifdir. ALL hastalarında, BCR-ABL pozitifliği yaşla birlikte artmaktadır (116). Ph kromozomu pozitifliği, ALL hastalarında kötü prognoz göstergesidir. Tedavide kullanılan standart tedavilere dirençli olması nedeniyle hastalarda relaps oranları yüksektir (117). Ph kromozomu pozitif (Ph+) ALL hastalarında, İmatinib tedavisinin ilk basamak

tedavide onaylanmasıyla, hastalık prognozunda dramatik düzelme olmuştur (118). Ph+ ALL hastalarının indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılan standart kemoterapi rejimleriyle kombine olarak imatinib kullanımının, tek başına standart kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. Ph+ ALL hastalarında tirozin kinaz inhibitörleri ile kombine tedavide en sık kullanılan tedavi rejimlerinden biri Hyper-CVAD (siklofosfamid + vinkristin + adriamisin + deksametazon) tedavisidir (118, 119). Hyper-CVAD protokolü, neden olduğu ciddi miyelosupresyon nedeniyle enfeksiyon riskini artırmaktadır. Kartarjian ve arkadaşları, Hyper-CVAD tedavisi alan erişkin ALL hastalarında tedavi sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında, Hyper-CVAD indüksiyon tedavisi alan hastalarda, fungal ve bakteriyel enfeksiyonların mortalitenin primer nedeni olduğunu saptamıştır. Hastaların %15'inde sepsis, %22'sinde pnömoni, %4'ünde ise fungal enfeksiyonlar geliştiğini saptamıştır (120). Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörü kullanılan ALL hastalarında ciddi enfeksiyonlar daha sık saptanırken, BCR-ABL inhibitörü tedavisi alan hastalarda ve KML hastalarında enfeksiyon riskinin artmadığı saptanmıştır. Bu durum BCR-ABL inhibitörlerinin, KML hastalarında monoterapi şeklinde kullanılmasına rağmen, ALL hastalarında Hyper-CVAD protokolü başta olmak üzere diğer kemoterapi ajanlarıyla kombine olarak kullanılmasıyla ve KML hastalığının daha az miyelosupresyona neden olmasıyla açıklanabilir.

Özellikle KML ve Ph+ ALL hastalarının tedavisinde kullanılan BCR-ABL inhibitörleri, ana hedefi BCR-ABL füzyon proteinini inhibe etmenin dışında, diğer tirozin kinaz reseptörlerini ve reseptör olmayan tirozin kinazları da inhibe etmektedir. Neden oldukları bu hedef dışı tirozin kinaz inhibisyonu ve

miyelosupresyon nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilmektedir (37). Enfeksiyöz komplikasyonlar daha çok tedavinin ilk aylarında gelişen nötropeni sonucu görülmektedir (121). Literatürde BCR-ABL inhibitörü ilişkili enfeksiyonlara baktığımızda, imatinib kullanılan KML hastalarında en sık enfeksiyonlar, nazofarenjit (%22) ve üst solunum yolu enfeksiyonları (%14.5) olarak saptanmıştır. Bu enfeksiyonlar genellikle hafif seyirlidir, hastalarda ciddi enfeksiyon gelişimi düşük saptanmıştır (34). İmatinib uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde, enfeksiyonların hemen hepsinin ilk bir yıl içinde görüldüğü saptanmıştır (122). Çalışmamızda da benzer şekilde BCR-ABL inhibitörü kullanılan hastalarda ilk enfeksiyon epizodu gelişme süresi 184 (49-866) gün olarak saptanmıştır. Ph+ ALL hastalarında tek başına standart kemoterapi alan hastalarla, imatinib tedavisi ile kombine şekilde standart kemoterapi alan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, gelişen enfeksiyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Nilotinib kullanılan hastalarda gelişen enfeksiyonlarla ilgili literatürdeki veriler oldukça sınırlıdır, faz çalışmasında enfeksiyöz komplikasyonlara yer verilmemiştir (45). Michowitz ve arkadaşları nilotinib tedavisi alan KML hastalarında gelişen ciddi enfeksiyonları sadece %1 (n=1) olarak saptamıştır (46). Dasatinib, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri içerisinde hedef dışı kinaz inhibisyonu en fazla olan ve en güçlü immünsupresif etkiye sahip olan tirozin kinaz inhibitörüdür (123). Kantarjian ve arkadaşlarının çalışmasında, dasatinib kullanılan akselere faz KML hastalarında gelişen ciddi enfeksiyonlar %2-6 olarak saptanmıştır (124). Rodriguez ve arkadaşları ise dasatinib alan KML ve ALL hastalarında enfeksiyon gelişme insidansını %51 olarak saptamıştır. Ancak bu çalışmada hastalarda ciddi enfeksiyonlar ayrıca değerlendirilmemiştir.

Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, enfeksiyonların daha çok ALL hastalarında geliştiği saptanmıştır (40). Cortes ve arkadaşlarının yeni tanı KML hastalarında bosutinib ve imatinib tedavisini karşılaştırdığı çalışmasında, bosutinib ve imatinib kullanan hastalarda ciddi enfeksiyonlar sırasıyla %3.4 ve %4.9 saptanmıştır (47). En yeni BCR-ABL inhibitörü olan ponatinib ise, diğer BCR-ABL inhibitörlerinden farklı olarak T315I mutasyonlarına da etkilidir. Bu nedenle diğer BCR-ABL inhibitörlerine yanıtız olan hastalarda tedavide kullanılmaktadır. Ponatinib, daha önce tirozin kinaz inhibitörü tedavisi almış ve ileri hastalık evresinde kullanılması nedeniyle, ponatinib ilişkili nötropeni ve ciddi enfeksiyonlar, diğer ajanlara göre daha sık görülmektedir (125). Ancak ponatinib kullanan hastalarda gelişen enfeksiyonlarla ilgili literatürdeki veriler oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda KML ve bu grupta en sık kullanılan imatinib tedavisinin enfeksiyon gelişimi için koruyucu olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bu sonucun imatinib tedavisinin KML hastalarında ön planda monoterapi şeklinde kullanılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Literatür verileri değerlendirildiğinde BCR-ABL inhibitörleri ile tedavi edilen KML hastalarında ciddi enfeksiyon sıklığı, aynı tedavinin kullanıldığı ALL hastalarıyla karşılaştırıldığında düşük saptanmıştır. Bu durumun BCR-ABL inhibitörlerinin, ALL tedavisinde diğer kemoterapi ajanlarıyla kombine olarak kullanılmasıyla açıklanabileceği düşünülmüştür.

Hematolojik maligniteli hastaların tedavisinde sıklıkla uygulanan allojenik kök hücre nakli (AKHN), enfeksiyon gelişimi açısından multifaktöriyel ve karmaşık bir süreçtir. AKHN sonrası hastalarda görülen mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni enfeksiyonlardır. AKHN sonrası hastalarda gelişen graft versus

host hastalığı (GVHH) da, bu hastalarda enfeksiyon gelişimi için risk faktörüdür. Hematolojik maligniteli hastalarda transplantasyon süreci, sonrasında GVHH gelişimi ve GVHH tedavisinde kullanılan ek immünsupresif tedaviler, humoral ve hücrel immün sistem fonksiyonlarında daha derin ve uzamış bozukluğa neden olmaktadır (126). AKHN nakli sonrası erken pre engraftman fazında, gastrointestinal sistem kaynaklı gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar ve santral venöz kateter ilişkili gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar sık görülmektedir. Geç fazda gelişen bakteriyel enfeksiyonlar ise GVHH, fonksiyonel aspleni ve hipogamaglobulinemi ilişkili kapsüllü bakteri enfeksiyonlarıdır (127). AKHN sonrası hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlar da sık görülmektedir. Bu hastalarda invaziv fungal enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri; ileri yaş, ciddi mukozit, gastrointestinal sistem kolonizasyonu, uzamış nötropeni ve akut ya da kronik GVHH gelişmiş olmasıdır. Ayrıca CMV enfeksiyonları bu hastalarda sık görülmekte olup invaziv fungal enfeksiyon riskini artırmaktadır (128, 129). Çalışmamızda da allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda ciddi enfeksiyon gelişme riskinin 4 kat arttığı saptanmıştır (OR:4.02 (1.63-9.90)). Graft versus host hastalığı ise tek değişkenli analizde enfeksiyon gelişme riskini artırırken (OR:3.21 (1.18-8.73)), AKHN ile yüksek düzey korelasyon göstermesi nedeniyle çok değişkenli analiz modeline dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda nötropeni, hastalarda tirozin kinaz inhibitörü kullanıldığı herhangi bir zamanda nötrofil sayısının 500/uL altında olması olarak tanımlanmış olup, tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastaların %22'sinde (n=66) nötropeni geliştiği saptanmıştır. Çalışmamızda nötropenik hastalarda, ciddi enfeksiyon gelişiminin 8.74 kat arttığı saptanmıştır. Rodriguez ve arkadaşlarının Dasatinib

ilişkili enfeksiyonları ve risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmasında, enfeksiyon epizodlarının %51'i nin nötropeni sırasında geliştiği ve nötropenin hastalarda 30 güne kadar devam ettiği saptanmıştır (40). Çalışmamızda da enfeksiyon gelişen hastaların %55.7'sinde nötropeni saptanmıştır. Ancak çalışmamızda, hastalarda nötropeni süresi ve enfeksiyon epizodlarının nötropeni sırasında gelişip gelişmediği değerlendirilmemiştir. Druker ve arkadaşlarının çalışmasında, imatinib kullanan hastaların %14'ünde nötropeni geliştiği saptanmıştır (130). Cortes ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ponatib kullanılan hastalarda ciddi nötropeni gelişim sıklığı sırasıyla; kronik faz KML hastalarında %17, akselere faz KML hastalarında %37, blastik faz KML hastalarında %29, ALL hastalarında ise %22 olarak saptanmış (125). Bu durum tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nötropeni gelişiminin, altta yatan hematolojik malignite ve hastalık evresi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nötropeni tek başına enfeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Hastanın altta yatan hastalığı, aldığı immünsupresif tedaviler, hücrel ve humoral immün sistem durumu, fiziksel bariyerlerin bozulmuş olması (ciddi mukozit, kalıcı intravenöz kateterler), nötropenik hastada enfeksiyon gelişim riskini değiştirmektedir. Ayrıca nötropeni derecesi ve süresi enfeksiyon gelişimi açısından oldukça önemlidir. Nötropeni süresi uzadıkça, hastalarda ikincil ve çoklu enfeksiyonlar gelişmektedir. Uzun süreli nötropenin risk artışına neden olduğu en önemli durum, invaziv fungal enfeksiyonlardır (131).

Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hematolojik maligniteli hastalarda en sık gelişen ciddi enfeksiyon pnömoni olarak saptanmıştır. Pnömoniden sonra en sık saptanan ciddi enfeksiyonlar sırasıyla; primer kan

dolaşımı enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Literatürde de benzer şekilde tüm tirozin kinaz inhibitörleri değerlendirildiğinde en sık saptanan ciddi enfeksiyon pnömonidir (40, 57, 64, 132). Çalışmamızda mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyonlar içinde en sık saptanan etken gram negatif bakterilerdir. Çalışmamızda mikrobiyolojik kanıtlı pnömonilerde saptanan viral pnömoni oranı yüksektir. Viral pnömonilerde en sık etken ise *COVID-19* olarak saptanmıştır. Viral pnömonilerin bu kadar yüksek saptanmasının nedeni *COVID-19* pandemisi ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak çalışmamızdaki ciddi pnömoni oranının yüksek olması sadece bu durumla ilişkilendirilemeyeceği düşünülmüştür. *COVID-19* pandemi öncesi literatür verileri değerlendirildiğinde, tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda en sık saptanan ciddi enfeksiyon pnömoni olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda 19 enfeksiyon epizodunda (%5.8) invaziv fungal enfeksiyon saptanmıştır. Bu enfeksiyonlar; 9 hastada kandidemi, 6 hastada invaziv pulmoner aspergilloz, 1 hastada *A. flavus* sinüziti, 1 hastada mukormikoz, 1 hastada PCP ve 1 hastada ise *Paecilomyces* enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde *Nocardia*, *Histoplasma* ve *Cryptococcus* enfeksiyonu saptanmamıştır. Çalışmamızda sadece ibrutinib tedavisi alan bir hastada *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi tanımlanmıştır. *Paecilomyces* enfeksiyonu, yine ibrutinib tedavisi alan primer santral sinir sistemi lenfomalı bir hastada tanımlanmıştır. Mukormikoz ise, desitabin ve venetoklaks kombine tedavisi alan bir AML hastasında tanımlanmıştır. *A. flavus* sinüziti aynı şekilde desitabin ve venetoklaks kombine tedavisi alan başka bir AML hastasında tanımlanmıştır. Toplam 19 invaziv fungal enfeksiyon epizodunun 6'sında antifungal profilaksi

kullanıldığı saptanmıştır. Kullanılan antifungal profilaksilerin yarısının ise flukonazol olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda invaziv fungal enfeksiyonların tirozin kinaz inhibitörleri ile ilişkisini değerlendirdiğimizde; bu enfeksiyonların özellikle ibrutinib (6/19 epizod) ve venetoklaks (8/19 epizod) kullanan hastalarda geliştiği saptanmıştır.

Literatürdeki ibrutinib ilişkili fungal enfeksiyonları değerlendiren çalışmalara baktığımızda, ibrutinib tedavisi alan hematolojik maligniteli hastalarda invaziv fungal enfeksiyon insidansı %0-11 arasında değişmektedir. Chamilos ve arkadaşları, ibrutinib ilişkili fungal enfeksiyonları değerlendirdiği çalışmasında, bu hastalarda *Pneumocystis jirovecii*, *C. neoformans*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Mucorales* türleri ile fırsatçı mantar enfeksiyonları geliştiği saptamıştır. Gelişen bu enfeksiyonların ibrutinibin neden olduğu hedef dışı kinaz inhibisyonu ile CD4+ T hücrelerini etkilemesinden kaynaklı olabileceğini belirtmiştir. Src ve SYK inhibisyonu, reaktif oksijen radikallerinin oluşumu, JAK/STAT sinyal yolu, TNF, IL-6 ve IL-17 antifungal immünitede önemli rol oynamaktadır. İnvaziv aspergilloz gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri; hematolojik malignite, kemoterapi ya da yüksek doz kortikosteroid ilişkili uzamış nötropeni ve GVHH için verilen diğer immünsupresif tedavilerdir. Ayrıca bu hastalarda hastanın fungal konidyalara maruziyeti, altta yatan hematolojik malignitenin tipi ve hastalık durumu tirozin kinaz inhibitörü ilişkili invaziv fungal enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır (59). Lionakis ve arkadaşları ise, ibrutinib tedavisi alan 18 hastada gelişen invaziv aspergilloz sıklığını %39 (n=7) olarak saptamıştır (133). Bu çalışmada hasta sayısı az olmasına rağmen gelişen invaziv aspergilloz insidansı diğer çalışmalara göre önemli oranda yüksek

saptanmıştır. Çalışmamızda ise literatürdeki diğer verilere benzer şekilde, tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda gelişen invaziv aspergilloz insidansı %5.8 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda invaziv fungal enfeksiyonların en sık görüldüğü diğer tirozin kinaz inhibitörü ise Bcl-2 inhibitörü venetoklaks olarak saptanmıştır. Literatürde venetoklaks ve hipometile edici ajanlar (desitabin, azasitidin) ile tedavi edilen AML hastalarında invaziv fungal enfeksiyon gelişme insidansı %12.6-%19 arasında değişmektedir (66, 134). Bu tedaviyi alan hastalarda invaziv fungal enfeksiyon gelişimine etki eden faktörler değerlendirildiğinde tedaviye yanıtız ve relaps/refrakter AML hastalarının daha riskli olduğu saptanmıştır. Bu tedavi ajanları kullanılan relaps/refrakter AML hastalarında antifungal profilaksi yaklaşımı da gündeme gelmektedir. Antifungal profilaksi olarak azoller kullanıldığında venetoklaks ve azol etkileşimi olması nedeniyle, venetoklaks tedavisinin dozu azaltılmalıdır (135). Sadece hipometile edici ajan tedavisi alan AML hastalarında ise invaziv fungal enfeksiyon riskinin düşük olduğu saptanmıştır (136). Ancak literatürde sadece venetoklaks kullanan hastalarda invaziv fungal enfeksiyonları değerlendiren çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda da venetoklaks kullanan hastalarda gelişen invaziv fungal enfeksiyon epizodlarının hepsinde, hastalar daha önce tedavi almış ve kombine tedavi alan hastalardır. Bu nedenle hastalarda gelişen fungal enfeksiyonların sadece venetoklaks tedavisi ile ilişkilendirilemeyeceğı düşünülmüştür. Daha önce indüksiyon tedavisi almış ve kurtarma tedavisi olarak hipometile edici ajanlarla kombine olarak venetoklaks tedavisi alan AML hastalarının, invaziv fungal

enfeksiyonlar açısından yakın takip edilmesi ve antifungal profilaksi açısından değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda sadece ibrutinib tedavisi alan bir hastada Hepatit B reaktivasyonu ilişkili fulminant hepatit gelişmiş olup, hasta eksitus olmuştur. Literatürde ise tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda hepatit B reaktivasyonları sıklıkla bildirilmiştir (137-140). Tirozin kinaz inhibitörleri ile Hepatit B reaktivasyon riski tanımlanmış olması nedeniyle, hastalar tirozin kinaz inhibitörü tedavisi öncesi hepatit B açısından serolojik testlerle değerlendirilmekte ve gereken hastalara antiviral profilaksi başlanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hepatit B reaktivasyon riskinin düşük saptandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda 27 enfeksiyon epizodunda sitomegalovirus enfeksiyonu tanımlanmıştır, hastaların hiçbirinde CMV hastalığı saptanmamıştır. CMV enfeksiyonları ruxsolitinib alan hastalarda daha sık saptanmıştır. Çalışmamızda 3 hastada ise *M.tuberculosis* enfeksiyonları (lenfadenit, akciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu) tanımlanmıştır. *M.tuberculosis* enfeksiyonu gelişen hastaların hepsi miyelofibrozis nedeniyle 1 yıldan uzun süredir ruxsolitinib tedavisi alan hastalardır. 10 enfeksiyon epizodunda BK virüs hemorajik sistiti saptanmış olup, gelişen hastaların 7'sinde ruxsolitinib kullanıldığı tespit edilmiştir. Yine toksoplazma retinitisi de ruxsolitinib alan bir hastada saptanmıştır. Çalışmamızda invaziv fungal enfeksiyonlar dışındaki diğer fırsatçı enfeksiyonlarda öne çıkan tirozin kinaz inhibitörü ruxsolitinibdir. JAK inhibitörleri potansiyel immünmodülatör etkisinden dolayı, oportunistik enfeksiyon gelişme sıklığını artırmaktadır (141). Literatürde ruxsolitinib ilişkili tüberküloz, hepatit B reaktivasyonu, *Cryptococcal* meningoensefalit ve pnömoni, toksoplazma retinitisi,

Pneumocystis jirovecii pnömonisi, sitomegalovirus retinitisi, progresif multifokal lökoensefalopati (PML), VZV meningoensefaliti vakaları şeklinde fırsatçı enfeksiyonlar sıklıkla bildirilmiştir (78, 79, 81, 142-148). Dioverti ve arkadaşları, ruksolitinin alan hastalarda gelişen oportünistik enfeksiyonları değerlendirdikleri vaka raporları serisinde; vakalarda en sık tüberküloz 11/32 vaka (%34), *Cryptococcus* enfeksiyonları 3/32 (%9) ve hepatit B reaktivasyonu 3/32 (%9) saptamıştır (149). Harrison ve ark. ruksolitinin alan miyelofibrozis hastalarında gelişen enfeksiyöz komplikasyonları; üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, herpes zoster enfeksiyonu, sepsis, septik şok ve tüberküloz olarak tanımlamıştır (132). Pemmaraju ve arkadaşları, ruksolitinin tedavisinin neden olduğu JAK inhibisyonu ile birlikte kemokin ve sitokin bağımlı yolların inhibisyonuna bağlı olarak enfeksiyon gelişme sıklığında artışa neden olduğunu düşünmüştür (150).

Çalışmamızda diğer fırsatçı enfeksiyonları değerlendirdiğimizde, ALL tanılı Hyper-CVAD kemoterapisi ile kombine olarak imatinib tedavisi alan bir hastada herpes virüs ensefaliti tanımlanmıştır. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alan iki hastada zona zoster enfeksiyonu gelişmiştir. Diğer tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda bu enfeksiyonlar saptanmamıştır. Literatürde ise imatinib kullanan hastalarda varisella zoster virüs enfeksiyonları ön plana çıkmaktadır (36).

Çalışmamızda saptanan ciddi pnömonilerin %22.7 (n=15) COVID-19 pnömonisidir. COVID-19 pnömonisi gelişen hastaların hiçbirisi BCR-ABL inhibitör tedavisi almamıştır. Çalışmamızda hastane yatışı gerektirmeyen COVID-19 enfeksiyonları değerlendirmeye alınmamıştır. Literatürde COVID-19 enfeksiyonu gelişimi için tanımlanan risk faktörleri arasında maligniteler yer almaktadır (151).

Maligniteler ayrıca *COVID-19* enfeksiyonunun daha ciddi seyretmesine neden olan risk faktörlerinden biridir. Hematolojik maligniteli hastalarda, diğer solid organ malignitelerine kıyasla *COVID-19* enfeksiyonu daha ağır seyretmektedir ve mortalite daha yüksektir (152). *COVID-19* hastalık seyrinde gelişen en önemli komplikasyonlardan biri immün sistemin aşırı aktive olması nedeniyle gelişen sitokin fırtınasıdır. JAK/STAT sinyal yolu, immün sistemde önemli rol oynamaktadır. Ruksolitinib, bu yolağı inhibe etmesi nedeniyle inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-13, IL-15 ve IFN- γ) salınımını inhibe etmektedir. Bu nedenle Ruksolitinib tedavisinin *COVID-19* hastalığına bağlı gelişen sitokin fırtınasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Ruksolitinib tedavisinin *COVID-19* semptomlarına etkili olduğunu gösteren pek çok klinik çalışma mevcuttur (153, 154). Bu nedenle, Bağca ve arkadaşları Ruksolitinib'in *COVID-19* tedavisinde potansiyel tedavi ajanlarından biri olduğunu düşünmüştür (155). Breccia ve arkadaşları, miyeloproliferatif hastalıklarda *COVID-19* insidansını normal popülasyona göre daha düşük saptamış olup, bunun ruksolitinib koruyucu etkisinden kaynaklı olabileceğini düşünmüştür (156). Çalışmamızda *COVID-19* pandemisi nedeniyle saptanan viral pnömoni oranının yüksek olduğu düşünülmüştür. Ancak çalışmamızdaki verileri değerlendirdiğimizde, tirozin kinaz inhibitörlerinin *COVID-19* pnömoni riskini arttırdığı ya da bu hastalık üzerine korucu etkisinin olduğu sonucuna varılamayacağı düşünülmüştür.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hematolojik maligniteli hastalarda ciddi enfeksiyon gelişme insidansı %32.3 olarak saptanmıştır. En sık saptanan ciddi enfeksiyonlar sırasıyla; pnömoni, primer kan dolaşımı enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu olarak saptanmıştır. İnvaziv fungal enfeksiyon gelişme insidansı ise % 5.8 olarak bulunmuştur. Hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlar dışında, diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişebildiği de tespit edilmiştir.
2. Hematolojik maligniteli hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin ciddi enfeksiyon gelişimine etkisinin değerlendirildiğinde, sadece ibrutinib kullanımının ciddi enfeksiyon gelişme riskini artırdığı bulunmuştur. İnvaziv fungal enfeksiyonlar en sık ibrutinib ve venetoklaks tedavisi alan hastalarda, diğer fırsatçı enfeksiyonlar ise en sık ruksolitinib tedavisi alan hastalarda saptanmıştır.
3. Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaları çok değişkenli analizle karşılaştırdığımızda, ciddi enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri; diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, KOAH/astım, kronik lenfositik lösemi (KLL), allojenik kök hücre nakli, nötropeni, ibrutinib kullanımı, tirozin kinaz inhibitörleri öncesi son 1 yıl içinde kemoterapi kullanımı ve tirozin kinaz inhibitörleri ile kombine kemoterapi

kullanımıdır. Bu risk faktörleri olan hastalarda ciddi enfeksiyon gelişme riski artmaktadır. Çalışmamızda en sık saptanan hematolojik malignite grubu olan kronik miyeloid lösemi (KML) ve bu grupta tedavide en sık kullanılan İmatinib tedavisinin ise ciddi enfeksiyon gelişimi için koruyucu olduğu saptanmıştır. Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonların büyük kısmının ilk 1 yıl içinde geliştiği saptanmıştır.

4. Sonuç olarak, tirozin kinaz inhibitörlerinden ibrutinib kullanılan, komorbid durumları olan, tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte ve öncesinde kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastaların, TKİ ile tedaviye başladıktan sonra özellikle ilk 1 yıl içinde, ciddi enfeksiyon gelişimi açısından daha riskli olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu hastaların ciddi enfeksiyon gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, Akan H, Carratalà J, Aguado JM, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). Clin Microbiol Infect. 2018;24 Suppl 2:S2-s9.
2. Liu JK. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. Ann Med Surg (Lond). 2014;3(4):113-6.
3. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. Nat Rev Cancer. 2009;9(1):28-39.
4. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. Cancer Res. 1996;56(1):100-4.
5. Kosior K, Lewandowska-Grygiel M, Giannopoulos K. Tyrosine kinase inhibitors in hematological malignancies. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2011;65:819-28.
6. van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev. 2009;35(8):692-706.
7. Shao J, Markowitz JS, Bei D, An G. Enzyme- and transporter-mediated drug interactions with small molecule tyrosine kinase inhibitors. J Pharm Sci. 2014;103(12):3810-33.
8. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. Eur J Cancer. 2002;38 Suppl 5:S3-10.
9. Siveen KS, Prabhu KS, Achkar IW, Kuttikrishnan S, Shyam S, Khan AQ, et al. Role of non receptor tyrosine kinases in hematological malignances and its targeting by natural products. Molecular cancer. 2018;17(1):1-21.
10. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). Clin Microbiol Infect. 2018;24 Suppl 2:S53-s70.

11. Shimada A. Hematological malignancies and molecular targeting therapy. *Eur J Pharmacol.* 2019;862:172641.
12. Heisterkamp N, Knoppel E, Groffen J. The first BCR gene intron contains breakpoints in Philadelphia chromosome positive leukemia. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(21):10069-81.
13. Sawyers CL. Signal transduction pathways involved in BCR-ABL transformation. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10(2):223-31.
14. Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, Hamman RF. Busulfan versus hydroxyurea in long-term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 1982;50(9):1683-6.
15. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood.* 1993;82(2):398-407.
16. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(21):1616-20.
17. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, Guilhot F, Guilhot J, Trabacchi E, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood.* 2001;98(10):3074-81.
18. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood.* 1994;84(12):4064-77.
19. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999;94(5):1517-36.
20. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108(6):1809-20.
21. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002;346(9):683-93.
22. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.

23. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-70.
24. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
25. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding PR, Ashby CR, Jr., Chen ZS. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leuk Res*. 2010;34(10):1255-68.
26. Jain P, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia: overview of new agents and comparative analysis. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(2):127-43.
27. Hantschel O, Rix U, Superti-Furga G. Target spectrum of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(4):615-9.
28. Appel S, Boehmler AM, Grünebach F, Müller MR, Rupf A, Weck MM, et al. Imatinib mesylate affects the development and function of dendritic cells generated from CD34+ peripheral blood progenitor cells. *Blood*. 2004;103(2):538-44.
29. Donato NJ, Wu JY, Stapley J, Gallick G, Lin H, Arlinghaus R, et al. BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood*. 2003;101(2):690-8.
30. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*. 2001;293(5531):876-80.
31. Breccia M, Cannella L, Stefanizzi C, Carotti A, Santopietro M, Alimena G. Efficacy of dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with disease molecular relapse and chronic GVHD after haploidentical BMT: an immunomodulatory effect? *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(5):331-2.
32. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206-14.
33. Reinwald M, Boch T, Hofmann WK, Buchheidt D. Risk of Infectious Complications in Hemato-Oncological Patients Treated with Kinase Inhibitors. *Biomark Insights*. 2015;10(Suppl 3):55-68.

34. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
35. Breccia M, Girmenia C, Latagliata R, Loglisci G, Santopietro M, Federico V, et al. Low incidence rate of opportunistic and viral infections during imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011021-e.
36. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Talpaz M, Reuben J, Rios MB, Shan J, et al. Development of Varicella-Zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2003;9(3):976-80.
37. Knoll BM, Seiter K. Infections in patients on BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor therapy: cases and review of the literature. *Infection.* 2018;46(3):409-18.
38. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119(5):1123-9.
39. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol.* 2010;85(3):164-70.
40. Rodriguez GH, Ahmed SI, Al-akhrass F, Rallapalli V, Safdar A. Characteristics of, and risk factors for, infections in patients with cancer treated with dasatinib and a brief review of other complications. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(8):1530-5.
41. Prestes DP, Arbona E, Nevett-Fernandez A, Woolley AE, Ho VT, Koo S, et al. Dasatinib Use and Risk of Cytomegalovirus Reactivation After Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):510-3.
42. Yassin MA, Nashwan AJ, Soliman AT, Yousif A, Moustafa A, AlBattah A, et al. Cytomegalovirus-induced Hemorrhagic Colitis in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia (Chronic Phase) on Dasatinib as an Upfront Therapy. *Clin Med Insights Case Rep.* 2015;8:77-81.
43. Davalos F, Chaucer B, Zafar W, Salman S, Nfonoyim J. Dasatinib-Induced CMV Hepatitis in an Immunocompetent Patient: A Rare Complication of a Common Drug. *Transl Oncol.* 2016;9(3):248-50.

44. Chang H, Hung YS, Chou WC. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients receiving dasatinib treatment. *Int J Infect Dis.* 2014;25:165-7.
45. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30(5):1044-54.
46. Koren-Michowitz M, le Coutre P, Duyster J, Scheid C, Panayiotidis P, Prejzner W, et al. Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant. *Cancer.* 2010;116(19):4564-72.
47. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):231-7.
48. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2014;89(10):947-53.
49. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1783-96.
50. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood.* 2012;119(15):3403-12.
51. Wu J, Liu C, Tsui ST, Liu D. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):80.
52. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993;72(2):279-90.
53. Kaur V, Swami A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1175-84.
54. Liang C, Tian D, Ren X, Ding S, Jia M, Xin M, et al. The development of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors from 2012 to 2017: a mini-review. *European journal of medicinal chemistry.* 2018;151:315-26.
55. Ball S, Das A, Vutthikraivit W, Edwards PJ, Hardwicke F, Short NJ, et al. Risk of Infection Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(2):87-97.e5.

56. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, Talbott M, Warner JL. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2018;100(4):325-34.
57. Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, Worth LJ, Slavin MA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev*. 2018;32(6):499-507.
58. Zinzani PL, Rambaldi A, Gaidano G, Girmenia C, Marchetti M, Pane F, et al. Infection control in patients treated for chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib or idelalisib: recommendations from Italian society of hematology. *Leuk Res*. 2019;81:88-94.
59. Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. *Clin Infect Dis*. 2018;66(1):140-8.
60. Deeks ED. Venetoclax: first global approval. *Drugs*. 2016;76(9):979-87.
61. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(12):2795-804.
62. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(4):311-22.
63. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The lancet oncology*. 2016;17(6):768-78.
64. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *The lancet oncology*. 2017;18(2):230-40.
65. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, et al. Comprehensive safety analysis of venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(18):4371-9.
66. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, Tegtmeier B, Mei M, Arslan S, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood advances*. 2019;3(23):4043-9.
67. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem*. 2007;282(28):20059-63.

68. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106(6):2162-8.
69. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, Loh ML, Beran M, Stoffregen E, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005;106(10):3377-9.
70. Mascarenhas J, Hoffman R. Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis. *Clinical cancer research*. 2012;18(11):3008-14.
71. Raedler LA. Jakafi (Ruxolitinib): first FDA-approved medication for the treatment of patients with polycythemia vera. *American health & drug benefits*. 2015;8(Spec Feature):75.
72. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA approval summary: ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *The oncologist*. 2020;25(2):e328.
73. Sadjadian P, Wille K, Griesshammer M. Ruxolitinib-Associated Infections in Polycythemia Vera: Review of the Literature, Clinical Significance, and Recommendations. *Cancers*. 2020;12(11):3132.
74. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(8):1701-7.
75. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis with prior exposure to Janus kinase 1/2 inhibitors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3):432-40.
76. Caocci G, Murgia F, Podda L, Solinas A, Atzeni S, La Nasa G. Reactivation of hepatitis B virus infection following ruxolitinib treatment in a patient with myelofibrosis. *Leukemia*. 2014;28(1):225-7.
77. Wysham NG, Sullivan DR, Allada G. An opportunistic infection associated with ruxolitinib, a novel janus kinase 1, 2 inhibitor. *Chest*. 2013;143(5):1478-9.
78. Lee SC, Feenstra J, Georghiou PR. *Pneumocystis jiroveci* pneumonitis complicating ruxolitinib therapy. *Case Reports*. 2014;2014:bcr2014204950.
79. Goldberg RA, Reichel E, Oshry LJ. Bilateral toxoplasmosis retinitis associated with ruxolitinib. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(7):681-3.

80. Colomba C, Rubino R, Siracusa L, Lalicata F, Trizzino M, Titone L, et al. Disseminated tuberculosis in a patient treated with a JAK2 selective inhibitor: a case report. *BMC research notes*. 2012;5(1):1-2.
81. Wathes R, Moule S, Milojkovic D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with ruxolitinib. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):197-8.
82. Safdar A, Rodriguez GH, De Lima MJ, Petropoulos D, Chemaly RF, Worth LL, et al. Infections in 100 cord blood transplantations: spectrum of early and late posttransplant infections in adult and pediatric patients 1996-2005. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(6):324-33.
83. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
84. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111.
85. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-76.
86. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87-91.
87. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260-e72.
88. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(1):1-45.
89. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for

Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(5):e103-e20.

90. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-5.
91. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
92. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(12):e45-e80.
93. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2018;97(1):31-49.
94. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(2):133-64.
95. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):12-21.
96. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):687-92.
97. Rogers KA, Mousa L, Zhao Q, Bhat SA, Byrd JC, El Boghdadly Z, et al. Incidence of opportunistic infections during ibrutinib treatment for B-cell malignancies. *Leukemia*. 2019;33(10):2527-30.
98. Mauro FR, Giannarelli D, Visentin A, Reda G, Sportoletti P, Frustaci AM, et al. Prognostic Impact and Risk Factors of Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13).

99. Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55(2):197-209.
100. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23(1):145-53.
101. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(3):326-62.
102. Nosari A. Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1).
103. Gafter-Gvili A, Gurion R, Raanani P, Shpilberg O, Vidal L. Bendamustine-associated infections-systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):424-31.
104. Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:332-8.
105. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(1):6-14.
106. Villadolid J, LaPlant KD, Markham MJ, Nelson DR, George Jr TJ. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *The oncologist*. 2010;15(10):1113.
107. Seto W-K, Chan T, Hwang Y-Y, Wong D, Fung J, Liu K, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3736-43.
108. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4070-8.
109. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
110. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.

111. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
112. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):200-11.
113. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Medical Oncology*. 2010;27(4):1037-45.
114. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, Botton Sd, Revel Td, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(6):1068-76.
115. Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells*. 2021;10(1):117.
116. Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, Gökbuget N, Hoelzer D, Thiel E. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008;112(3):918-9.
117. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002;99(5):1536-43.
118. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(1):4.
119. Stock W. Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):188-98.
120. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):547-
.

121. Kin A, Schiffer CA. Infectious Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors in Hematological Malignancies. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(2):245-56.
122. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-27.
123. Hayashi Y, Nakamae H, Katayama T, Nakane T, Koh H, Nakamae M, et al. Different immunoprofiles in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, nilotinib or dasatinib. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(6):1084-9.
124. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood.* 2009;113(25):6322-9.
125. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018;132(4):393-404.
126. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest.* 2014;32(7):349-62.
127. Sahin U, Toprak SK, Atila PA, Atila E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2016;22(8):505-14.
128. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(6):459-65.
129. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002;100(13):4358-66.
130. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1031-7.
131. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1323-32.
132. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016;30(8):1701-7.

133. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Cell*. 2017;31(6):833-43.e5.
134. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*. 2018;93(3):401-7.
135. Mei M, Aldoss I, Marcucci G, Pullarkat V. Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: update on clinical trial data and practical considerations for use. *American journal of hematology*. 2019;94(3):358-62.
136. Pomares H, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Sureda A, Duarte RF. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses*. 2016;59(8):516-9.
137. Lai GM, Yan SL, Chang CS, Tsai CY. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1318-21.
138. Ando T, Kojima K, Isoda H, Eguchi Y, Honda T, Ishigami M, et al. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immune escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2015;102(3):379-82.
139. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, Kai T, Kimura H, Takeyama K, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(1):155-7.
140. Hammond SP, Chen K, Pandit A, Davids MS, Issa NC, Marty FM. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(17):1987-9.
141. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):432-40.
142. Chen Y-H, Lee C-H, Pei S-N. Pulmonary tuberculosis reactivation following ruxolitinib treatment in a patient with primary myelofibrosis. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56(5):1528-9.
143. Hopman R, Lawrence S, Oh S. Disseminated tuberculosis associated with ruxolitinib. *Leukemia*. 2014;28(8):1750-1.
144. Perricone G, Vinci M, Pungolino E. Occult hepatitis B infection reactivation after ruxolitinib therapy. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(6):719.

145. Chen C-C, Chen Y-Y, Huang C-E. Cryptococcal meningoencephalitis associated with the long-term use of ruxolitinib. *Annals of hematology*. 2016;95(2):361.
146. Hirano A, Yamasaki M, Saito N, Iwato K, Daido W, Funaishi K, et al. Pulmonary cryptococcosis in a ruxolitinib-treated patient with primary myelofibrosis. *Respiratory medicine case reports*. 2017;22:87-90.
147. von Hofsten J, Johnsson Forsberg M, Zetterberg M. Cytomegalovirus retinitis in a patient who received ruxolitinib. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(3):296-7.
148. Eyal O, Flaschner M, Ben Yehuda A, Rund D. Varicella-zoster virus meningoencephalitis in a patient treated with ruxolitinib. *American journal of hematology*. 2017;92(5):E74-E5.
149. Dioverti MV, Abu Saleh OM, Tande AJ. Infectious complications in patients on treatment with Ruxolitinib: case report and review of the literature. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(5):381-7.
150. Pemmaraju N, Kantarjian H, Kadia T, Cortes J, Borthakur G, Newberry K, et al. A phase I/II study of the Janus kinase (JAK)1 and 2 inhibitor ruxolitinib in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(3):171-6.
151. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, et al. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med*. 2020;28(4):469-74.
152. Hus I, Salomon-Perzyński A, Tomasiewicz K, Robak T. The management of hematologic malignancies during the COVID-19 pandemic. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(5):565-82.
153. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):137-46. e3.
154. Yeleswaram S, Smith P, Burn T, Covington M, Juvekar A, Li Y, et al. Inhibition of cytokine signaling by ruxolitinib and implications for COVID-19 treatment. *Clinical Immunology*. 2020;218:108517.
155. Bagca BG, Avci CB. The potential of JAK/STAT pathway inhibition by ruxolitinib in the treatment of COVID-19. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020;54:51-61.
156. Breccia M, Piciocchi A, De Stefano V, Finazzi G, Iurlo A, Fazi P, et al. COVID-19 in Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: a GIMEMA survey. *Leukemia*. 2020;34(10):2813-4.

8. ÖZET

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA CİDDİ ENFEKSİYON İNSİDANSININ SAPTANMASI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmanın amacı; tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hematolojik maligniteli hastalarda gelişen ciddi enfeksiyon sıklığının belirlenmesi, gelişen enfeksiyonlar ile enfeksiyona neden olan etkenlerin dağılımının tanımlanması ve ciddi enfeksiyon gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

Çalışma 2014-2021 yılları arasında, tek merkezli, retrospektif ve tanımlayıcı çalışma olarak hastaların medikal kayıtları değerlendirilerek yürütüldü. Bu hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonlar kayıt altına alındı. Ciddi enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar tek değişkenli ve çok değişkenli analizle karşılaştırılarak, enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri değerlendirildi.

Çalışmaya toplam 300 hasta dahil edildi. Ciddi enfeksiyon insidansı %32.3 olarak saptandı. Enfeksiyon gelişen 97 hastada, 327 enfeksiyon epizodu tanımlandı. İlk ciddi enfeksiyon gelişme süresi ortalama 122 gün olarak saptandı. En sık saptanan ciddi enfeksiyon pnömoni olarak saptandı. İnvaziv fungal enfeksiyon insidansı %5.8 olarak saptandı. İnvaziv fungal enfeksiyonlar en sık ibrutinib ve venetoklaks kullanan hastalarda, diğer fırsatçı enfeksiyonlar ise en sık ruksolitinin kullanan hastalarda saptandı. Diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, KOAH/astım, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Allojenik Kök Hücre

Nakli (AKHN), n tropeni, tirozin kinaz inhibitörü öncesi tedavi kullanımı, kombine kemoterapi ve ibrutinib kullanımı ciddi enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak tanımlandı. Kronik Miyeloid Lösemi (KML) ve imatinib ciddi enfeksiyon gelişimi açısından koruyucu olarak saptandı.

Sonuç olarak; tirozin kinaz inhibitörlerinden ibrutinib kullanılan, komorbiditesi olan, tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte ve öncesinde kemoterapi kullanılan hematolojik maligniteli hastaların, tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye ba landıktan sonra özellikle ilk 1 yıl içinde ciddi enfeksiyon gelişimi için daha riskli olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu hastaların ciddi enfeksiyon gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler; Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ), İbrutinib, Ciddi Enfeksiyonlar, Risk Faktörleri

9. SUMMARY

DETERMINING THE INCIDENCE OF SERIOUS INFECTIONS AND EVALUATION OF THE RISK FACTORS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES TREATED WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS

The aims of this study are; to determine the frequency of serious infections in patients with hematological malignancies treated with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI), to define the distribution of infections and pathogen microorganisms causing the infection and to evaluate the risk factors affecting the development of the serious infections.

The study was conducted as a single-center, retrospective and descriptive study, by evaluating the medical records of the patients between 2014-2021. Serious infections in these patients were recorded. The risk factors for the development of infections were evaluated by comparing the patients with and without the infections by using univariate and multivariate analysis.

A total of 300 patients were included in the study. The incidence of serious infections was found to be 32.3%. In 97 patients who developed infections, 327 episodes of infections were identified. The mean time to develop the first serious infection was 122 days. The most common serious infection was found to be pneumonia. The incidence of invasive fungal infections was found to be 5.8%. Invasive fungal infections were most common in patients who were treated with

Ibrutinib and Venetoclax, whereas other opportunistic infections were most common in patients treated with Ruxolitinib. Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, COPD/Asthma, Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Allogeneic Stem Cell Transplantation, Neutropenia, chemotherapy treatment before TKI, combined with TKI especially Ibrutinib, were defined as risk factors for development of serious infections. Chronic Myeloid Leukemia (CML) and imatinib were found to be protective against the development of serious infections.

As a result; It has been determined that patients with hematological malignancies who had comorbidities, were treated with Ibrutinib, used chemotherapy together with TKI and those thus used chemotherapy before TKI, were at higher risk for the development of serious infections, especially within the first year treatment of TKI. Therefore, it was thought that these patients should be followed closely for the development of serious infections.

Keywords; Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI), Ibrutinib, Serious Infections, Risk Factors

10. EKLER

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA CİDDİ ENFEKSİYON İNSİDANSININ SAPTANMASI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI OLGU RAPOR FORMU
Bu form Gazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Fatma Zehra Özcan tarafından yürütülen “Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Ciddi Enfeksiyon İnsidansının Saptanması ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması için hazırlanmış olup, geriye dönük veri toplama amacıyla kullanılacaktır. Bu formda kaydedilen kişilerin bilgileri, kişisel verilerin korunması kanunu gereği sadece bilimsel çalışma amacıyla kullanılacaktır.
Ad-Soyad:
Dosya No:
Cinsiyet:
Yaş:
Ek Hastalıklar: ☐ DM (Diyabet) ☐ HT ☐ KAH (Koroner Arter Hastalığı) ☐ KBH (Kronik böbrek hastalığı) ☐ Hemodiyaliz ☐ Astım/KOAH ☐ Karaciğer Hastalığı ☐ Diğer (.....)
Hematolojik Hastalık: ☐ KLL (Kronik Lenfositik Lösemi) ☐ KML (Kronik Miyeloid Lösemi) ☐ ALL (Akut Lenfositik Lösemi) ☐ AML (Akut Miyeloid Lösemi) ☐ DBBHL (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma) ☐ Mantle Hücreli Lenfoma ☐ Marjinal Zon Lenfoma ☐ Foliküler Lenfoma ☐ Hairy Cell Lösemi ☐ Waldenström makroglobulinemisi (WM) ☐ Richter Sendromu ☐ Polisitemi Vera ☐ Miyelofibrozis ☐ Diğer (.....) Tanı tarihi:

GVHD (Graft Versus Host Hastalığı): ☐ Var ☐ Yok
Varsa GVHD tipi:
OKHN (Ototolog Kök Hücre Nakli): ☐ Var (Tarih:.....) ☐ Yok
AKHN (Allojenik Kök Hücre Nakli): ☐ Var (Tarih:.....) ☐ Yok
Kök hücre nakli ile tirozin kinaz inhibitörü başlanması arasındaki süre (gün):

Kullanılan Tirozin Kinaz İnhibitörü Grup:	☐ BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü ☐ Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörü ☐ Bcl-2 İnhibitörü ☐ Janus Kinaz (JAK) İnhibitörü	
İmatinib	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
Dasatinib	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
Nilotinib	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
Bosutinib	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
Ponatinib	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
İbrutinib	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
Venetoklaks	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
Ruksolitinib	☐ Var Başlanma tarihi: Kullanılan toplam süre (gün):	☐ Yok
Hematolojik malignite tanısı ile tirozin kinaz inhibitörü başlanması arasındaki süre (gün):		
Tirozin Kinaz İnhibitörü öncesinde kemoterapi kullanımı: ☐ Var ☐ Yok		
Varsa kullanılan Kemoterapilerin İsimleri:		

- - - - -	
En son aldığı kemoterapi:	
Son 6 ayda kemoterapi: ☐ Var ☐ Yok	
☐ Monoterapi	☐ Kombine tedavi Kombinasyonda kullanılan tedaviler: - - - -
Steroid kullanımı: ☐ Var ☐ Yok	

Antiviral profilaksi	☐ Yok	☐ Asiklovir ☐ Valasiklovir ☐ Valgansiklovir
Antifungal profilaksi	☐ Yok	☐ Flukonazol ☐ Vorikonazol ☐ Posakonazol ☐ Kaspofungin ☐ Lipozomal Amfoterisin B
PCP profilaksi	☐ Yok	☐ Trimetoprim-sulfametaksazol ☐ Diğer (.....)
Antibakteriyel profilaksi	☐ Yok	☐ Levofloksasin ☐ Azitromisin ☐ Diğer (.....)
Hepatit B profilaksi	☐ Yok	☐ Entekavir ☐ Tenofovir disoproksil ☐ Tenofovir alefenamid
Hepatit B reaktivasyonu	☐ Yok ☐ Var	
Nötropeni	☐ Yok ☐ Var	

Ciddi enfeksiyon: ☐ Var ☐ Yok	
İlk enfeksiyon tarihi: İlacın kaçınıcı gününde:	
Toplam ciddi enfeksiyon sayısı:	
Kaçınıcı enfeksiyon: Enfeksiyon tarihi: İlacın kaçınıcı gününde:	
Bundan sonraki kısım her enfeksiyon epizodu için ayrı doldurulacaktır	
Bakteriyemi: ☐ Var ☐ Yok Etken:	
Kateter enfeksiyonu: ☐ Var ☐ Yok Etken:	
İnvaziv Fungal Enfeksiyon: ☐ Var ☐ Yok IFI tipi:	
Kandidemi: ☐ Var ☐ Yok Etken: Kateter ilişkili mi:	
Üriner sistem enfeksiyonu: ☐ Var ☐ Yok Etken:	
Pnömoni	☐ Yok ☐ Klinik dökümente ☐ Mikrobiyolojik kanıtlı
Pnömoni etken: Solunum yolu viral paneli: İdrarda legionella antijeni:	
İntraabdominal enfeksiyon: ☐ Var ☐ Yok Etken:	
Yumuşak doku enfeksiyonu: ☐ Var ☐ Yok Etken:	
Santral sinir sistemi enfeksiyonu: ☐ Var ☐ Yok Etken:	

Tüberküloz: ☐ Var (.....) ☐ Yok	
Atipik mikobakteri: ☐ Var (.....) ☐ Yok	
BK virüs PCR: ☐ Var (Kopya sayısı:) ☐ Yok	
CMV PCR: ☐ Var (Kopya sayısı:) ☐ Yok	
CMV Hastalığı: ☐ Var ☐ Yok Varsa tipi:	
C. difficile: ☐ Var ☐ Yok	
Diğer Enfeksiyon:	
Sepsis: ☐ Var ☐ Yok	
Septik şok: ☐ Var ☐ Yok	
Yoğun bakım yatış: ☐ Var ☐ Yok	
Mortalite: ☐ Var ☐ Yok Ölüm tarihi:	
Son durum	☐ Bilinmiyor ☐ Ölüm ☐ Tirozin kinaz inhibitörü kullanmaya devam ediyor ☐ Tirozin kinaz inhibitörü kesildi ☐ Diğer:
Son hastane başvuru tarihi:	
Ek not:	

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Fatma Zehra Özcan

Doğum Yeri: Yeşilhisar

Doğum Tarihi: 19.05.1990

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı / Ankara 2016-2021

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi / İstanbul 2008-2015

Çanakkale Fen Lisesi / Çanakkale

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

1. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)
2. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)

Ulusal ve Uluslararası Toplantılarda Sunulan Poster ve Sözlü Bildiriler:

1. Güzel Tunçcan Ö, Özgen Ö, Tekin Z, Tosun GG, Avşar FZ, Özkurt ZN, Yeğin A, Yağcı M. Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitelerinde İzlenen Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Etkenlerin Dağılımı. 12. Febril Nötropeni Simpozyumu. 2017, Ankara, Türkiye.
2. Özgen Top Ö, Özcan FZ, Özger HS, Dizbay M, Bozdayı G. Human Metapneumovirus Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2019, Antalya, Türkiye.
3. Özcan FZ, Özgen Top Ö, Tekin Taş Z, Özger HS, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Bozdayı G, Altay A. Coronavirüslerle Bağlı Gelişen Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması. 7. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu 2019, Antalya, Türkiye.
4. Özcan FZ, Özger HS, Sultanova F, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö. Coxiella burnetii Serolojik Test Sonuçlarının Akut ve Kronik Q Ateşi Tanısı İçin Kullanımının Değerlendirilmesi. XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2021), 2021, Türkiye.
5. O. Adebali, A.G. Er, M. Durusu Tanrioer, B. Turhan, Z. Kilinc, Y. Aydın Son, A.T. Bağcı Bosi, L. Ozisik, M. Cakmak, A. Kara, P.D. Oygur, S. Lacineli Gurlevik, O. Guzel Tunccan, F.Z. Ozcan, E. Ciftci, E. Ince, H. Ozdemir, G. Arga, S. Erdinc , M. Ozsoy, A. Azap, M. Yildiz, S. Unal. Phylogenetic analysis of circulating influenza strains in the 2019-2020 season in Turkey. 31th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases(ECCMID), Madrid, Spain 21-24 April 2018, oral presentation 02413.

6. M. Durusu Tanrioer, A.T. Bagci Bosi, M. Ozsoy, F.S. Erdinc, M. Cakmak, L. Ozisik, G. Arga,H. Ozdemir, E. Ciftci, E. Ince, S. Lacinel Gürlevik, P.D. Oygur, A. Kara, F.Z. Ozcan, O. Guzel Tunccan, M. Yildiz, A. Azap, S. Unal. Influenza Surveillance Under The Shadow Of Covid-19 Pandemic: Results Of The 2019-20hospital Influenza Surveillance In Turkey 19th Abstract no:260 19th European Congress of Internal Medicine (ECIM) Montano Italy, 18–20 March 2021.

Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. H.S. Özger, P. Aysert Yıldız, Ü. Gaygısız, Z. Tekin Taş, F.Z. Özcan, E. Şenol, K. Hızıl, Ö. Güzel Tunçcan, G. Erbaş, H.K. Kılıç, İ.K. Oğuzülgen, T. Ulukavak Çiftçi, N. Köktürk, G. Bozdayı, K. Çağlar, M. Dizbay. Comparison of the Clinical and Radiological Features of COVID-19 and Other Viral Pneumonias. Vol. 32 No. 2 (2021): Gazi Medical Journal.
2. Yıldız M, Sultanova F, Özger HS, Büyükkörük M, Erbay K, Gaygısız Ü, Tufan A, Gülbahar Ö, Özcan FZ, et al. Effect of Tocilizumab therapy on patient outcome in severe COVID-19 pneumonia. Infect Dis Clin Microbiol 2021; 2: 55-63.