

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA**  
**KEMOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN FEBRİL**  
**NÖTROPENİK ATAKLARIN MULTİPARAMETRİK**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Mustafa KÖROĞLU**  
**HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. İrfan KUKU**

**MALATYA-2013**

**T.C.**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA  
KEMOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN FEBRİL  
NÖTROPENİK ATAKLARIN MULTİPARAMETRİK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Mustafa Köroğlu**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. İrfan KUKU**

**MALATYA-2013**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. İrfan KUKU'ya,

Uzmanlık eğitimi süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Emin KAYA ve Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT'a,

Tecrübeleri ile bizlere yön veren İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma,

Araştırmam esnasındaki verdiği değerli görüşleri nedeni ile Doç. Dr. Funda YETKİN'e,

Aynı klinikte beraber çalıştığım değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. İlhami BERBER ve Uzm Dr. İlknur NİZAM'a,

Verilerin toplanma aşamasındaki yardımlarından ötürü Dr. Yavuz YAĞAR'a ve diğer İç Hastalıkları asistan arkadaşlarıma,

Kan bankası ve Aferez Ünitesi sorumlusu Uzm. Biolog Mustafa Özgül'e

Tezimin istatistiklerinde benden yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ'ye,

Çalışmam boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Yard. Doç. Dr. Reyhan KÖROĞLU'na,

Ailem ve arkadaşlarıma sabırları ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Mustafa KÖROĞLU

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Febril Nötropeni.....	3
2.1.1 Nötropeni .....	3
2.1.2. Febril Nötropeni Tanımı .....	3
2.1.3. Nötropenik Hastalarda Risk Faktörleri ve Değerlendirilmesi .....	4
2.1.4. Febril Nötropenik Hastada Ateş Etiyolojisi .....	7
2.1.5. Febril Nötropenide Mikrobiyolojik Etkenler .....	11
2.1.6. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri .....	14
2.1.6.1. Öykü ve Fizik İnceleme .....	14
2.1.6.2. Temel Laboratuvar Testleri .....	14
2.1.6.3. Rutin Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler .....	15
2.1.6.4. Kateter Kültürleri.....	15
2.1.6.5. Sürveyans Kültürleri .....	15
2.1.7. Yerlerine Göre İnfeksiyonlar .....	15
2.1.7.1. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları .....	16
2.1.7.2. Gastrointestinal İnfeksiyonlar .....	16
2.1.7.3 Santral Sinir Sistemi (SSS) İnfeksiyonları.....	17
2.1.8. Febril Nötropenide Tedavi Yaklaşımı .....	17
2.1.8.1. Tek İlaçla Tedavi (Monoterapi).....	18
2.1.8.2. İkili Kombinasyon Tedavisi.....	19
2.1.8.3. Glikopeptidli Kombinasyonlar .....	19
2.1.8.4. Başlangıçta Empirik Oral Antibakteriyel Tedavi .....	19
2.1.8.5. Tedavi Modifikasyonları.....	19
2.1.8.6. Antibakteriyel Profilaksi.....	21
2.1.8.7. Empirik Antifungal Tedavi ve Profilaksi.....	22
2.1.8.8. Antiviral İlaçların Kullanımı .....	23

2.2. Hematolojik Kanserler .....	24
2.2.1. Hematolojik Kanserlerin İnsidansı .....	24
2.2.2. Hematolojik Kanserlerde Bozulmuş İmmün Sistem .....	25
2.2.3.Lösemiler .....	28
2.2.3.1. Akut Myeloid Lösemi .....	29
2.2.3.2. Akut Lenfoid Lösemi .....	34
2.2.4. Lenfomalar .....	36
2.2.4.1. Hodgkin Lenfoma .....	36
2.2.4.2. Non Hodgkin Lenfoma .....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>62</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>72</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>73</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>74</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>76</b>

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.1.</b> Mutlak Nötrofil Sayısı ile İnfeksiyon Riski Arasındaki İlişki.....	3
<b>Tablo 2.1.</b> MASCC Skorlaması.....	5
<b>Tablo 2.2.</b> MASCC Sınıflamasına Göre Bakteriyemik Hastalarda Mortalite .....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Odakların Tanımı ve Tanıma Giren İnfeksiyonlar .....	10
<b>Tablo 2.4.</b> FEN Ataklarında Sık Karşılaşılan Başlıca Etkenler.....	13
<b>Tablo 2.5.</b> 2008, American Cancer Society (ACS) Bildirimlerine Göre 2008 Yılında Yeni Bildirilen Hematolojik Malignite Olguları.....	21
<b>Tablo 2.6.</b> 2002-2006 Yılları Arası Hematolojik Malignitelerin Yaşlara Göre Dağılımı.....	25
<b>Tablo 2.7.</b> Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Sık Gelişen İmmün Sistem Bozukluğu Ve Etkenler.....	27
<b>Tablo 2.8.</b> Akut Lösemide Kemoterapinin İnfeksiyon Riski Üzerinde Etkileri.....	28
<b>Tablo 2.9.</b> AML’de FAB (French-American-British) Sınıflaması .....	30
<b>Tablo 2.10.</b> AML’de WHO Sınıflaması. ....	31
<b>Tablo 2.11.</b> ALL’deki FAB Sınıflaması.....	35
<b>Tablo 4.1</b> Olguların Demografik Özellikleri.....	41
<b>Tablo 4.2.</b> Olguların Cinsiyete Göre Gruplara Dağılımı ve Yaş Ortalamaları.....	41
<b>Tablo 4.3.</b> Tanılarına Göre Ataklar Anında Remisyon Durumları .....	42
<b>Tablo 4.4.</b> FEN Ataklarının tanı ve Aldıkları Tedavilere Göre Dağılımı.....	43
<b>Tablo 4.5.</b> FEN Esnasında Hastaların Aldıkları Kemoterapi Rejimleri .....	43
<b>Tablo 4.6.</b> Tedavi Gruplarına Göre Nötropenik Geçen Sürenin Karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 4.7.</b> Tanılara Göre Verilen Tedaviler İle Nötropenik Geçen Süre Arasındaki İlişki.....	45
<b>Tablo 4.8.</b> Tanılarına Göre FEN Ataklarının Dağılımı. ....	46
<b>Tablo 4.9.</b> Kan Kültüründe İzole Edilen Mikroorganizmalar.....	47
<b>Tablo 4.10.</b> İdrar Kültüründe Saptanan Etkenlerin Dağılımı.....	48
<b>Tablo 4.11.</b> Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyonlarda Odaklarının Dağılımı .....	49
<b>Tablo 4.12.</b> Profilaksi Alan Olgularda Mikrobiyolojik Ajanların Dağılımı .....	50
<b>Tablo 4.13.</b> Klinik Tanımlanmış İnfeksiyon Kategorisindeki Hastaların	

İnfeksiyon Odakları .....	50
<b>Tablo 4.14.</b> Profilaktik Antibiyotik Kullanımına Göre İnfeksiyon Odakları.....	51
<b>Tablo 4.15.</b> Empirik Monoterapi/Kombine Tedavi Seçeneklerinin Mortalite Üzerine Etkisi .....	52
<b>Tablo 4.16.</b> Anti Gram-Pozitif Antibiyotik Kullanılan MTİ Ataklarında Kültür Sonuçları .....	53
<b>Tablo 4.17.</b> Antifungal Kullanılan MTİ Olarak Kategorize Edilmiş FEN Ataklarında İzole Edilen Mikroorganizmalar .....	54
<b>Tablo 4.18.</b> FEN ataklarında Antibiyotik Modifikasyon Nedenleri.....	55
<b>Tablo 4.19.</b> Mortalite Durumuna Göre FEN Ataklarında Antibiyotik Modifikasyonu Nedenlerinin karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 4.20.</b> FEN Atakları Kategorilerine Göre G-CSF Kullanımının Dağılımı .....	56
<b>Tablo 4.21.</b> İnfeksiyon Kategorisi ve Exitus Arasındaki İlişki .....	57
<b>Tablo 4.22.</b> İnfeksiyon Kategorisi ile Nötropeni Süresi Arasındaki İlişki .....	58
<b>Tablo 4.23.</b> Antimikrobiyal Terapi İle Nötropeni Sürelerinin Değerlendirilmesi .....	59
<b>Tablo 4.24.</b> Tanısına Göre Exitus Olan Hastaların Dağılımı.....	59
<b>Tablo 4.25.</b> FEN ataklarında Komorbid Durumu.....	60

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 2.1.</b> Hematolojik ve Solid Tümörlü Nötropenik Hastalarda Ateş Nedenleri .....	8
<b>Şekil 2.2.</b> Hematolojik ve Solid Tümörlü Nötropenik Hastalarda Ateş Nedenleri.....	9
<b>Şekil 2.3.</b> Nötropenik Ateşte İnfeksiyon Odaklarının Dağılımı .....	11
<b>Şekil 2.4.</b> 2010 IDSA Rehberine Göre Febril Nötropenik Hasta Başlangıç Empirik Tedavi Algoritması.....	21
<b>Şekil 4.1.</b> Mortal Seyreden Ataklarda G-CSF Kullanım Dağılımı.....	57

## KISALTMALAR DİZİNİ

6-MP	: 6-merkaptopurine
ABVD	: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ACS	: American Cancer Society
amB-d	: Amfoterisin B Deoksikolat
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
Ara-C	: Cytarabine Sitozin Arabinozid
ATRA	: All-trans retinoik asid
BFM	: Berlin-Frankfurt-Munster
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	: Kan Üre Azotu
CALGB	: Cancer and Leukemia Group B
CD	: Cluster of differentiation
CEOP	: Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin (oncovin®), Prednizon
CHOP	: Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Prednisolone
CMV	: Sitomegalovirüs
CNOP	: Siklofosfamid, Mitoksantron (Novantrone®), Vinkristin (Oncovin®), Prednizolon
CVP	: Siklofosfamid, Vinkristin, Prednisolon
DHAP	: Deksametazon, Cytarabine, Cisplatin
EBV	: Ebstein Barr Virüs
EPOCH	: Etoposid, Doksorubisin, Vinkristin, Siklofosfamid, Prednizon
ESHAP	: Etoposid, Metilprednizolon, Yüksek doz Cytarabine, Cisplatin
FAB	: French-American-British
FC	: Fludarabin, Siklofosfamid
FEN	: Febril Nötropeni
FUO	: <i>Nedeni Bilinmeyen Ateş, Fever of Unknown Origin</i>
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HL	: Hodgkin Lenfoma
ICE	: <u>İfosfamide, Karboplatin, Etoposide</u>

IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IV	: İntravenöz
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KNS	: Koagulaz Negatif Stafilokok
<i>KTI</i>	: <i>Klinik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon</i>
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRKNS	: Metisiline Rezistan Koagulaz Negatif Stafilokok
<i>MTI</i>	: <i>Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon</i>
MTX	: Metotreksat
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
RAEB-t	: Refractory Anemia With Excess Blasts in Transformation, Artmış Blast ile Refrakter Anemi – Transformasyon
REAL	: The Revised European American Lymphoma Classification
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
WHO	: World Health Organization

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematolojik kanser hastalarında kemoterapiye bağlı oluşan yan etkilerin en önemlilerinden biri de nötropenidir. Nötropeni bu hasta grubunda infeksiyon riskini artırırken aynı zamanda infeksiyonlarla mücadele yeteneğini de azaltır. Kemoterapötik tedaviye bağlı gelişen nötropeniler bu hasta popülasyonunda infeksiyonla ilişkili en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturur. Ayrıca kemoterapiye bağlı gelişen nötropeniler (grade 3/4) veya febril nötropeni (FEN) bu hastaların primer tedavisinde kullanılan kanser ilaçlarının doz azaltımına veya tedavilerinin gecikmesine neden olarak tedavi sürecini olumsuz olarak etkilemektedir.

Nötropenik hastalarda azalmış inflamatuvar yanıt nedeniyle infeksiyonların beklenen bulguları ortaya çıkmayabilir. Nötropenik hastalarda ateş, infeksiyonun ilk ve en önemli bulgusudur. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateş, aksi ispat edilene kadar infeksiyon orijinli kabul edilip gerekli diğer tedbirlerin yanında empirik antibiyotik tedavisine de hemen başlamak gerekmektedir (1-6). Bununla birlikte kortikosteroid gibi immünsupresif ajan kullananlarda veya yaşlı hastalarda bazen ateş bulgusu olmayabilir; bu durumda hipotermi, hipotansiyon veya klinik bozulma da nötropenik hastalarda infeksiyon açısından anlamlı kabul edilebilir. Erken empirik antibiyotik tedavisi, febril nötropenik hastada infeksiyon ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli rol oynamaktadır. FEN’de empirik antibiyotik seçiminde; hastanın altta yatan primer hastalığı, immünolojik durumu, organ fonksiyonları, uygulanan kemoterapi protokolleri, merkezin patojen profili, nötropenin derinliği ve süresi gibi bir çok faktör rol oynamaktadır. Çalışmalar febril nötropenik hastaların riske dayalı alt gruplara ayrılması gerektiğini göstermiştir (4,5). Risk gruplarının belirlenmesi FEN hastalarında tedavi yaklaşımlarında değişikliklere yol açmıştır. Yüksek riskli hastaların hastane koşullarında intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmesi, düşük riskli hastaların ise ayaktan oral antibiyotik ile tedavi edilmesi gibi yaklaşımlar güncel uygulamalarda kabul görmektedir.

FEN hastalarında bu sürecin daha iyi yönetilebilmesinde merkezlerin kendi etken patojenlerinin profilini ve antibiyotik duyarlılıklarını bilmeleri ve buna göre empirik antibiyotik tedavi stratejilerini geliştirmeleri önemli katkı sağlar. Merkezlerin direnç durumunun zaman içerisinde değişebileceğini göz önüne alarak belirli aralıklarla kendi durumlarını değerlendirmeleri gerekmektedir. Bu amaçla çalışmamızda; kliniğimizde hematolojik kanser tanısı nedeniyle sitotoksik kemoterapi alan ve FEN

gelişen hastalarımızda infeksiyon kategorileri, kültür sonuçları, antibiyotik modifikasyonları, mortalite oranları ve uygulanan antibiyotik tedavileri gibi parametreleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Febril Nötropeni

#### 2.1.1 Nötropeni

Nötrofil sayısının periferik kanda normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır. Nötropeniler nötrofil sayısına göre 4 kısımda incelenirler:

Grade 1 nötropeni: mutlak nötrofil sayısı laboratuvarın alt sınırı -1500/ $\mu$ L

Grade 2 nötropeni: mutlak nötrofil sayısı 1500 - 1000/ $\mu$ L

Grade 3 nötropeni: mutlak nötrofil sayısı: 1000 - 500/ $\mu$ L

Grade 4 nötropeni: < 500/ $\mu$ L

Periferik kandaki nötrofil sayısı ile enfeksiyonlar arasında Tablo 1.1’de gösterildiği şekilde bir ilişki bulunmaktadır.

**Tablo 1.1.** Mutlak Nötrofil Sayısı ile Enfeksiyon Riski Arasındaki İlişki.

Mutlak nötrofil sayısı	İnfeksiyon riski
>1500/ $\mu$ L	Yok
1000-1500/ $\mu$ L	Belirgin risk yok. Hasta ayaktan takip edilebilir
500-1000/ $\mu$ L	Bir miktar risk artışı. Hasta ayaktan takip edilebilir
<500/ $\mu$ L	Belirgin risk artışı. Hasta yatırılarak parenteral antibiyotik verilmelidir. Enfeksiyona ait bulgular az
<200/ $\mu$ L	Çok fazla risk artışı. Hasta yatırılarak parenteral antibiyotik verilmelidir. Enfeksiyona ait bulgular az yada hiç yok

#### 2.1.2. Febril Nötropeni Tanımı

Türk Febril Nötropeni (FEN) rehberine ve 2010’da revize edilen IDSA’ya (Infectious Diseases Society of America) göre; FEN; kemoterapi sonrasında mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500/ $\mu$ L’ün altında olan veya 500-1000/ $\mu$ L arasında olup ve 24-48 saat içerisinde 500/ $\mu$ L’ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında, herhangi bir çevresel faktör olmaksızın (kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin

yokluğunda), oral, tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanır (7,8,9). Aksiler ölçüm, esas vücut ısısını tam olarak yansıtmadığı için çok önerilmemektedir (9).

### 2.1.3. Nötropenik Hastalarda Risk Faktörleri ve Değerlendirilmesi

Kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen hematolojik kanser hastalarında konak savunması bozuk olduğu için mikroorganizmalara karşı yeterli yanıt veremezler. İnfeksiyon etkenleri de çoğunlukla sağlıklı bireylerde olmayan “fırsatçı” mikroorganizmalardır. FEN hastalarında ateş hemen hemen infeksiyonun tek bulgusudur. Ancak ateşe neden olabilecek infeksiyon dışı ateş nedenleri de akılda tutulmalıdır. Bunlar arasında primer hastalık ateşi, kanamalar, transfüzyonlar ve ilaçlar sayılabilir (5,10,11). Hastanın nötropeni derecesi, altta yatan hastalık ve kemoterapiden bağımsız olarak infeksiyonun ciddiyetini belirleyebilir. MNS  $< 500/\mu\text{L}$  olursa ağır infeksiyon insidansı artar ve MNS  $< 100/\mu\text{L}$  olduğunda infeksiyon riski en fazladır (12). Nötrofil sayısı  $> 500/\mu\text{L}$  olan hastaların ortalama %17’sinde infeksiyon gelişirken bu oran nötrofil  $< 500/\mu\text{L}$  olanlarda % 60’ın üzerindedir. Nötrofil sayısı  $< 100/\mu\text{L}$  olan hastaların hemen tümünde infeksiyon gelişir (13,14). FEN hastalarında prognozu belirleyen en önemli parametrelerin başında nötropeni süresi gelmektedir. Yedi günden kısa süren nötropenide prognoz daha iyi iken 10 günden uzun süren nötropenik süreçte hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir (15). Üç haftadan uzun süren nötropenik hastalarda gösterilmiş bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski %100’e yaklaşmaktadır (13,14). Nötropenik hastalarda infeksiyona eğilimi arttıran risk faktörleri şunlardır:

1. Ani başlangıçlı, uzun ( $>10$  gün) ve derin ( $< 100/\mu\text{L}$ ) nötropeni
2. Nötropeni ile eş zamanlı gelişen hücrel immünitede bozukluk
3. Ciddi mukozit
4. Deri ve mukozal dokularda kanama eğilimi
5. Deriye penetre venöz kateter sayısı
6. Mukoza hasarı ve böbrek fonksiyonlarının bozulması
7. Alerjik reaksiyon eğiliminin artması ve ilaç etkileşimleri.

Nötropenik hastalarda infeksiyona eğilimi arttıran diğer risk faktörleri de tanımlanmıştır;

- (I). Organ disfonksiyonu

- (II). Mekanik bariyerin bozulması
- (III). Doğal floranın değişimi
- (IV). İmmun sistemi baskılayan ilaçlar
- (V). Genetik faktörler olarak sıralanabilir (16).

FEN tablosu her hasta farklı klinik seyir gösterebilmektedir. Geliştirilen kılavuzlar febril nütropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta gruplarına ayırmaktadır (15). Çalışmalarda çok farklı kriterler kullanılması nedeniyle Dr. Klastersky ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre oluşturulan MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlama sistemi 2000 yılında Journal of Clinical Oncology’de yayınlanmış ve FEN hastalarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2.1) (17).

**Tablo 2.1.** MASCC Skorlaması.

Klinik özellikler	Skor
<sup>1</sup> Hastanın genel durumu: az belirti var veya hiç belirti yok	5
<sup>1</sup> Hastanın genel durumu: orta derecede semptom var	3
Hipotansiyon yok	5
Kronik obstruktif akciğer hastalığı yok	4
Solid tümörlü hasta veya fungal infeksiyon (önceden veya aktif) yok	4
Dehidratasyon yok	3
Hastane dışından gelen hasta	3
<sup>2</sup> Yaş < 60	2

<sup>1</sup> İlk iki satırdan yalnız birisi seçilecek

<sup>2</sup>Yaşı 16’dan küçüklere uygulanamaz. Başlangıç monositleri 100/μL’den fazla, komorbidite olmayan ve akciğer grafisi normal olan çocuklar önemli bakteriyel infeksiyon için düşük riskli sayılır.

**Tablo 2.2.** MASSC Sınıflamasına Göre Bakteriyemik Hastalarda Mortalite (17,18).

MASCC skoru	gram +		gram -	
	Toplam sayı	Ölüm %	Toplam sayı	Ölüm %
<15	18	28	23	43
15-20	89	6	64	23
≥21	176	2	81	6

Düşük riskli febril nütropenik (MASCC skoru≥21) hastalarda, ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilmektedir (15,17).

1. Febril nütropenide ayaktan tedavi alacak hastalarda (MASCC skoru ≥21) olması ve hastalarda;

- Bulantı-kusma, gibi oral alımı engelleyen durum bulunmaması
- Hastaneye her an ulaşabilecek olanaklara sahip olması
- Tedavi uyumluluğu açısından güvenilirlik gerekmektedir.

2. Febril nütropenide yatarak intravenöz (IV) tedaviyi takiben oral tedavi aşağıdaki durumlarda önerilmektedir:

- Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan
  - Ateşi düşen,
  - Klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış olan infeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
  - Oral tedavi alabilecek hastalar.
- Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan;
  - Tedaviyi takip eden ilk 5 gün içerisinde ateşi düşen,
  - İnfeksiyon etkeni / odağı gösterilemeyen,
  - Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan (15,17).

Yukarıda sayılan hastalar dışındaki yüksek riskli hastaların hastanede parenteral sistemik tedavi ile izlenmesi ve tedavinin nütropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmesi gerekmektedir. Düşük riskli hasta tanımı aşağıdaki klavuzlarda tanımlanmıştır.

### **Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; IDSA 2002 Kılavuzu.**

- Mutlak monosit sayısı  $>100/\mu\text{L}$
- Mutlak nötrofil sayısı  $\geq 100/\mu\text{L}$
- Normal akciğer grafisi
- Normal karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Nötropeni süresi  $<10$  gün
- Kateter infeksiyonu olmaması
- Hastalığın remisyonda olması
- Vücut ısısının en fazla  $39^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar yükselmesi
- Nörolojik ve bilinçte değişiklik olmaması
- Komorbid hastalığın olmaması
- Karın ağrısı olmaması
- Kemik iliğinin erken düzelmesi
- Birlikte olan hastalıklar veya durumlar (şok, hipoksi, pnömoni veya diğer organ infeksiyonları, kusma, ishal) olmaması

### **Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri; NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2009 Kılavuzu.**

- Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı;
- Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması
- Komorbidite yokluğu
- Nötropenin 7 günden az olması
- Performans durumunun iyi olması
- Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması veya
- MASCC skorunun 21'den fazla olması

#### **2.1.4. Febril Nötropenik Hastada Ateş Etyolojisi**

Nötropenik hastalarda febril ataklar genel olarak üç başlık altında değerlendirilir (18).

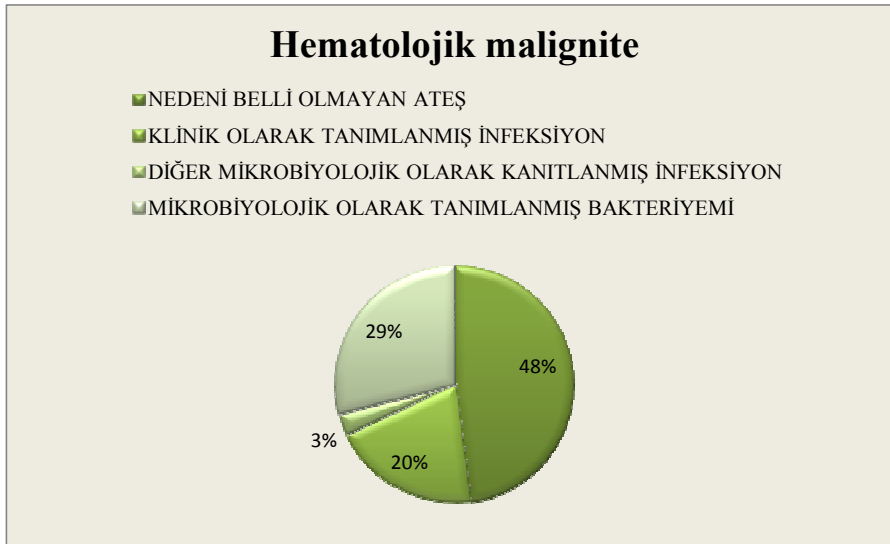
**1-Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ):** Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif / negatif olan, ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonlardır.

**2-Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ):** Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği infeksiyonlardır (pnömoni, sinüzit, perianal infeksiyon v.b.).

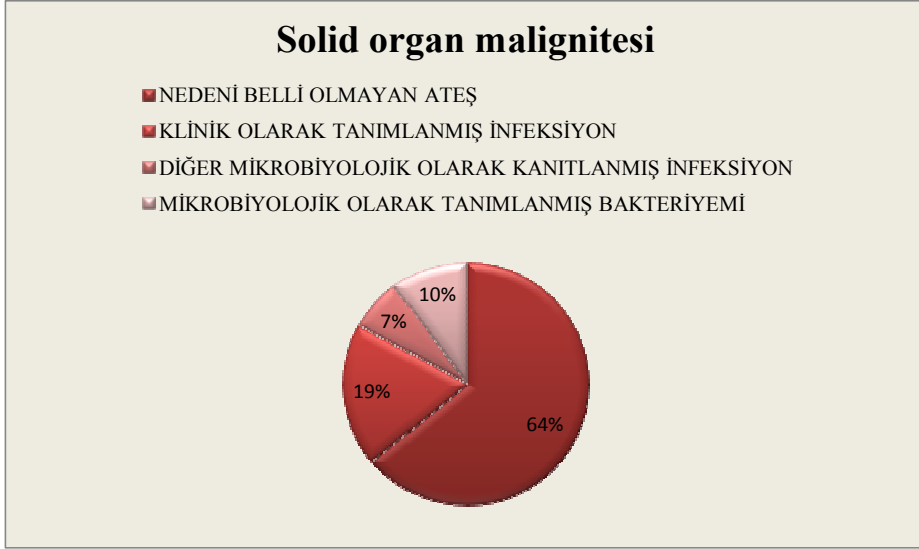
**3-Nedeni açıklanamayan ateş (Fever of unknown origin, FUO):** Ateşin nedeni belli değildir. Gösterilebilmiş mikrobiyolojik, klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanır.

Hastalarda ateş nedenleri hematolojik ve solid malignite olmasına bağlı olarak değişmektedir (Şekil 2.1 ve 2.2) (19).

**Şekil 2.1.** Hematolojik ve Solid Tümörlü Nötropenik Hastalarda Ateş Nedenleri



**Şekil 2.2.** Hematolojik Ve Solid Tümörlü Nötropenik Hastalarda Ateş Nedenleri



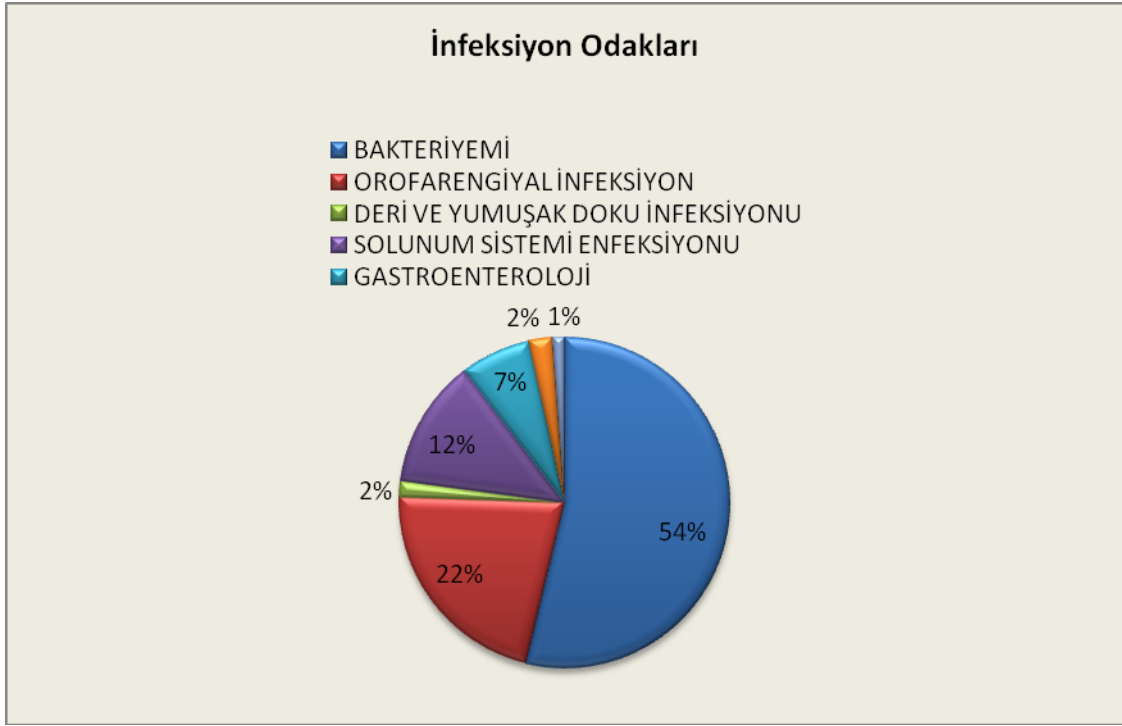
Bu sınıflamaları yapmak için nötropenik ateşi olan hastalarda infeksiyonların odaklarının iyi tanımlanması gerekmektedir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Odakların Tanımı ve Tanıma Giren İnfeksiyonlar (19).

<b>Bakteriyemi</b>	Hastanın kan kültüründe patojen olarak kabul edilen bir mikroorganizmanın izole edilmesi.
<b>Kateter infeksiyonu</b>	Kateter kültüründe tekrarlayan üreme olması, Kateter herhangi bir segmentinden anlamlı üreme olması, Tünel infeksiyonu, Kateterin cilde giriş yerinde infeksiyon (püy, sellülit) olması. Sepsis bulguları olan ve başka infeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik kan ve kateter kültüründe aynı patojen üremesi ve kateterin çekilmesi ile infeksiyon tablosunun gerilemesi.
<b>Üriner sistem infeksiyonu:</b>	Alt ve üst üriner sistem infeksiyonları, pyelonefrit, sistit vb.
<b>Solunum yolu infeksiyonu</b>	Bakteriyel, viral ve fungal pnömoni
<b>Deri ve yumuşak doku infeksiyonları</b>	Sellülit, fronkül, abseler, paranoşi
<b>Santral sinir sistem infeksiyonları</b>	Ensefalit, menenjit
<b>Gastrointestinal sistem infeksiyonları</b>	Enterokolit, proktit, tifilitis, mukozit, ishal, kolesistit, kolanijt, pankreatit, dalak absesi, hepatosplenik kandidiazis, özefajit, perianal abse.
<b>Orofarengeal infeksiyonlar</b>	Herpes labialis, diş absesi, tonsillit, farenjit, otit.
<b>Diğer</b>	Artrit, protez infeksiyonu

Nedeni bilinmeyen ateşi olan FEN hastalarında bakteriyemi atak hızı %11-38 arasında değişmektedir (20). Bakteriyemisi olan erişkin kanser hastalarında kaba ölüm hızı %18-42 olarak belirtilmiştir (21). FEN hastalarında klinik infeksiyon odaklarının dağılımı şekil 2.3'te gösterilmektedir.

**Şekil 2.3.** Nötropenik Ateşte İnfeksiyon Odaklarının Dağılımı (19).



### 2.1.5. Febril Nötropenide Mikrobiyolojik Etkenler

FEN ataklarının yaklaşık %25-30'unda bir infeksiyon kaynağı tanımlanabilmektedir (22). İnfeksiyonun en önemli kanıtı olan bakteriyemi, FEN hastalarının ancak yaklaşık olarak %10-25'inde dökümanite edilebilmektedir (Şekil 2.3). FEN hastalarında tanımlanan infeksiyonların %80'ine yakını hastanın kendi endojen florasındaki kolonizasyondan kaynaklanır. FEN'in özellikle erken dönem infeksiyonlarında patojenlerin çoğunu bakteriler oluşturur. Ayrıca FEN hastalarındaki infeksiyonlardan ölümlerin çoğu da bakteriyel kökenlidir. 1970'lerde etkenlerin 2/3'ünü gram-negatif bakteriler (*E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* v.b.) oluştururdu. 2000'li yıllara gelindiğinde gram-pozitif bakterilerin, bakteriyemilerin % 62-76'sından sorumlu olduğunu bildiren önemli bir çalışma yayınlandı (23). Gram-pozitif mikroorganizmalara bağlı gelişen infeksiyonların sıklığında artışa neden olan muhtemel nedenler şunlardır;

- Tüneli santral venöz kateterlerin artan sıklıkta kullanımı,
- Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı,
- Diyare,

- Empirik antibiyotik rejimlerinin *P. aeruginosa*'yı kapsamaması,
- Profilaktik olarak kullanılan florokinolon grubu antibiyotikler,
- Yüksek doz Cytarabine (Ara-C) içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve
- Ciddi mukozit (24-27).

Yaygın olarak görülen gram-pozitif mikroorganizmalar; *Staphylococcus aureus*, koagulaz negatif *staphylococcus* (KNS) ve *Streptococcus spp.* iken *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium acnes* ve *Rhodococcus species* daha az sıklıkla görülmektedir (27). Ancak son yıllarda gram-negatif mikroorganizmaların oranlarında tekrar artış olduğu tespit edilmiştir (9). Nötropenik hastalarda gram-negatif mikroorganizma infeksiyonu gelişimi için risk faktörleri; 45 yaş üstü olmak, yakın zamanda beta-laktam antibiyotik kullanımı, barsak dekontaminasyonu yapılmaması, üriner semptomların varlığı olarak bildirilmektedir (29). En sık *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *P. aeruginosa* saptanmaktadır. Ayrıca FEN hastalarında gram-negatif mikroorganizmalar, solunum yolları, safra yolları, üriner sistem ve deri infeksiyonları gibi kan dolaşımı dışındaki infeksiyonların çoğundan sorumlu olmaya devam etmektedir (30). Son yıllarda ilaç dirençli gram-negatif bakterilerde artış olduğu da bildirilmiştir (9). Febril nötropenik hastalarda aerobik bakteri infeksiyonlar siktir. Nitekim kanser hastalarında bildirilen geniş bir seride, atakların ancak %3,4'ünde anaerobik bakteriyemi saptanmıştır (31). FEN'de anaerob mikroorganizmalarla ilişkili infeksiyonlar, sıklıkla polimikrobiyal infeksiyonların bir parçası olarak karşımıza çıkar (31-33). Anaerobik infeksiyonlarda en önemli etkenler *Bacteroides fragilis* ve diğer *Bacteroides* türleridir. Anaerob bakteriler genelde nekrotizan mukozit, sinüzit, perirektal apse/selülit, intraabdominal apse, pelvik infeksiyon ve tiflitisten sorumludur. Bu nedenle anaerobik bakteriyemi düşünüldüğünde tedaviye anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyotiklerin eklenmesi gerekir. Sık karşılaşılan bakteriyel etkenler tablo 2.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** FEN Ataklarında Sık Karşılaşılan Başlıca Etkenler.

gram-pozitif	gram-negatif	Anaerobik
<i>Coagulase-negative staphylococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Clostridium spp.</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Corynebacterium (JK)</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Propionibacterium spp.</i>
<i>Streptococci</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Haemophilus influenza</i>	
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	
<i>Bacillus</i>	<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Listeria</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	
	<i>Neisseria spp.</i>	
	<i>Legionella spp.</i>	
	<i>Moraxella spp.</i>	

FEN hastalarında fungal infeksiyonlar giderek artmaktadır. Bunun nedenleri arasında uzamış nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotikler, steroid kullanımı, santral venöz kateter, total parenteral beslenme ve hücrel immünitede bozulma sayılabilir (34). Bu hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar infeksiyonları sıktır. Orofarengeal kandidiyazis, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları bunların başlıcalarıdır (35,36) En sık izole edilen fungal etken *Candida* türleridir. Bunu ikinci sırada *Aspergillus* türleri izler. Azol profilaksisi ile yüksek risk grubunda *Candida* infeksiyonlarının büyük oranda önlenmesi fungal infeksiyonlar arasında *Aspergillus* infeksiyonlarının daha da ön plana çıkmasına yol açmıştır. *Zygomycetes* sınıfında bulunan mantarlar (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*)'dir. *C. neoformans* ve son yıllarda mantar olarak tanımlanan *Pneumocystis jirovecii* daha seyrek olarak fırsatçı mikozlara yol açar. Ancak doğada bulunan her türlü mantar, infeksiyona neden olabilir (35,37-40).

FEN hastalarında görülen en yaygın viral etkenleri herpes virüsleri oluşturur. Kök hücre nakli yapılmış hastalarda sitomegalovirus (CMV) ile gelişen infeksiyonlara daha sık rastlanırken, hematolojik maligniteli hasta grubunda CMV infeksiyonları daha nadir görülmektedir (41).

### **2.1.6. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri**

Nötropenik bir hastada inflamasyona ait belirti ve bulgular belirgin olmayabilir. FEN hastaların değerlendirilmesi esnasında özellikle yapılması gerekenler aşağıda incelenmiştir.

#### **2.1.6.1. Öykü ve Fizik İnceleme**

Nötropenik ateşli hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmalıdır. Sistemik muayeneden sonra özellikle orofarenks, akciğer, perine, anüs ve deri (kateter giriş bölgesi) ve göz dibi değerlendirilir.

#### **2.1.6.2. Temel Laboratuvar Testleri**

Febril nötropenik hasta izleminde aşağıdaki testlerin yapılması uygundur. Hemogram, rutin biyokimya testleri: SGOT, SGPT, BUN, kreatinin, elektrolitler çalışılmalıdır. BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince yakın aralıklarda, özellikle de nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa, tekrarlanmalıdır. Hemogram, periferik yayma, serum kreatinin, BUN, elektrolitler ve transaminazlar, idrar analizi hem destek tedavisi hem de ilaç toksisitesinin izlemi için önemlidir. İnfeksiyon odağı belli ise örnek alınarak gram boyası ile mikroorganizmalar incelenmelidir. Ateş devam ettiği sürece günlük fizik muayene ve kan kültürü takipleri ile infeksiyon düşündüren bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır (18). Ateşi olan nötropenik hastalardan empirik tedaviye başlamadan, 30 dakika ara ile en az iki periferik venden, santral venöz kateteri olan her hastadan periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere en az iki set olarak kan kültürü alınmalıdır (42,43). İnfeksiyon bulguları varsa idrar, boğaz, varsa yara kültürleri alınmalı ishali olan hastada dışkı mikroskopik değerlendirilmesi yapılmalı ve kültüre gönderilmelidir. Gerekirse bronkoalveolar lavaj da yapılmalıdır. Lomber ponksiyon rutin olarak önerilmez, ancak bilinçte değişiklik varsa yapılmalıdır. SSS infeksiyonu bulguları varlığında BOS'tan direkt bakı ve kültür için örnekler alınmalıdır (44). Solunum yolu örneği olarak balgam genellikle üst solunum yolu florası ile kontamine olduğundan çok anlamlı değildir; bronkoalveolar lavaj, bronşiyal sıvı ya da transbronşiyal biyopsi daha değerlidir (42).

### **2.1.6.3. Rutin Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler**

FEN hastalarında izolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de infeksiyon etkeni olabilir. Hastalarda önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler, hastanın özelliklerine bakılmaksızın; kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü, hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı) alınmalıdır. Nötropenik hastada bir günde kan kültürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır (15).

### **2.1.6.4. Kateter Kültürleri**

Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Örnek eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik venden alınmalıdır. Hızlı tanıda kateterden alınan az miktardaki kan kültürünün gram ve akrinin oranj boyamaları ile incelenmesi de kullanılabilir. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur (45,39,40). Çoğunlukla kateter ilişkili infeksiyonları *KNS*, *Kriptokokus*, *Nocardia*'ya bağlı cilt lezyonları, perianal sellülit, hepatosplenik kandidiyazis, *C. difficile*'ye bağlı pseudomembranöz kolit, *L. monositogenez*, *C. neoformans*, *M. tuberculosis* ve *T. gondii*'nin neden olduğu santral sinir sistemi infeksiyonları kateter ilişkili infeksiyonları oluşturabilen diğer nedenlerdir (39).

### **2.1.6.5. Sürveyans Kültürleri**

İnfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar daha çok hastanın kendi florasından köken alırlar. Bu nedenle sürveyans kültürü alınıp alınmaması tartışmalıdır. Ancak, bu kültürler çoklu ilaca dirençli bakterilerin veya invaziv mantarların (*aspergillus* gibi) yüksek oranda bulunduğu merkezlerde önemli olabilir (39).

### **2.1.7. Yerlerine Göre İnfeksiyonlar**

İnfeksiyon odağının tespit edilmesi olası mikrobiyolojik etkenin tahmin edilmesinde ve ilgili bölgeden kültür alınmasında önemlidir. Bu verilecek tedavi ve süresini etkileyen önemli bir parametredir. FEN gelişen hastalarda başlıca infeksiyon odakları ve bu hastalardaki belirti ve bulguları ile klinik seyri aşağıda belirtilmiştir.

### 2.1.7.1. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları

Nötropenik hastada pnömoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilirse de başlangıç postero-anterior akciğer grafisinin çekilmesi tanıda yararlı olabilmektedir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir infeksiyon etkeninin tahmini konusunda ipuçları sağlamaktadır (46,47). Mantar infeksiyonlarının laboratuvar tanısı mikroskopik inceleme, kültür ve seroloji ile yapılmaktadır. Fırsatçı fungal infeksiyonların tanısında en yaygın kullanılan serolojik testler içinde beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda *C. neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir (37). Balgam örneklerinde *Candida spp.* üreyen olgularda kolonizasyonun yanı sıra invaziv kandidiyaz açısından tanıda göz önünde bulundurulması gerekmektedir. *Aspergillus* başta olmak üzere küf mantarlarının balgamdan izole edilmesi halinde bu bulgunun infeksiyon lehine değerlendirilebilmesi için en az iki ya da üç balgam örneğinde aynı tür küf mantarının izole edilmesi gerekmektedir (37).

### 2.1.7.2. Gastrointestinal İnfeksiyonlar

**Özefajit:** Özefajit düşündürülen bulgular varlığında mümkünse özefagoskopi ile alınacak doku ve sürüntü örneklerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi uygundur.

**Karın ağrısı/ishal:** Erişkinde nadir görülen nekrotizan enterokolit son zamanlarda agresif kemoterapi uygulamalarıyla artan sıklıkta görülmektedir (48). Nötropenik enterokolit, tiflitis, nekrotizan enterokolit, nötropenik hasta grubunda çekum, çıkan kolon ve terminal ileumu tutan ciddi inflamatuvar gastrointestinal bir komplikasyondur (48,49). Dışkıının direkt mikroskopik incelemesi daha çok protozoa açısından önemlidir. *C. difficile* toksini araştırılması ve bakteriler için (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.* vb.) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatif ise virüsler (rotavirus, sitomegalovirus (CMV)) veya protozoa (*Cryptosporidium spp.*) açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir (37). Buna karşın *C. difficile*'ye bağlı kolit düşünülen olgularda mukozal hasar ve invaziv infeksiyon riski nedeni ile endoskopik inceleme önerilmez (46).

### 2.1.7.3 Santral Sinir Sistemi (SSS) İnfeksiyonları

SSS infeksiyonları sık görülmez ve tanısı güçtür. Etken ajanların başında herpes simpleks virusu, *C.neoformans*, *M.tuberculosis* ve *L.monocytogenes* gelir. Tanı için BOS'ta antijen taraması yapılabilir veya moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. Kriptokok menenjitisi tanısı için Çini mürekkebi ile boyama yöntemi kullanılır. Tanı konulamayan vakalarda beyin biyopsisi yapılması önerilmektedir (46,50).

### 2.1.8. Febril Nötropenide Tedavi Yaklaşımı

Nötropenik hastalarda infeksiyonun çoğu kez tek belirtisi ateş yüksekliğidir. Bu hastalarda infeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, infeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra vakit kaybetmeden empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ateş olmasa bile infeksiyona işaret eden bulgular saptanması halinde nötropenik hastalar empirik olarak tedavi edilmelidir (50-53). Kemoterapi alan hastaların %80'den fazlasında nötropeni süresince en az bir kez ateş atağı ortaya çıkmakta ve geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen olguların %5-10'u kaybedilmektedir (53). Tedavi protokollerindeki tüm gelişmelere karşın başlangıçta septik şok gelişen hastalarda prognoz hala çok kötü seyretmektedir (18,31,21). Uygun koşullarda seçilmiş hastalarda başlangıçtaki empirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp, hastane dışında izlenmesi mümkündür. Başlangıçta empirik, IV antibakteriyel tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Bu nedenle verilecek antibiyotik(ler)in antipsödomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıçtaki empirik IV antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur (45,15). Yüksek riskli olarak tanımlanan durumlarda (mutlak nötrofil sayısı  $\leq 100/\mu\text{L}$ , nötropeni süresinin 10 günden uzun sürmesi beklenen durumlar ve sepsis bulguları varlığı) daha önce anti-psödomonal etkili bir beta-laktam ajanla bir aminoglikozidin (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) ikili kombinasyon tedavisi (18,54) önerilmekteyken 2010 IDSA klavuzunda bu öneri değiştirilmiş, anti-psödomonal etkili beta laktamlar (sefepim, imipenem-silastatin, meropenem gibi karbapenemler veya piperasilin-tazobaktam) ile monoterapi önerilmiştir (9). Düşük riskli hastalarda da (mutlak nötrofil sayısı 100-500/ $\mu\text{L}$ , nötropeni süresinin 7 günden az sürmesi beklenen durumlar ve başlangıçta sepsis bulgularının olmaması) daha önce anti-psödomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-

laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılması önerilmekte iken 2010 IDSA klavuzunda monoterapi önerilmektedir (9,18,54). Başlangıç tedavisine bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Ancak beklenen nötropeni süresi on günden fazla olan ve ek olarak daha önce kinolon profilaksisi alan, ağır mukoziti ve/veya kalıcı kateter tünel infeksiyonu olan, *metisilin-rezistans Staphylococcus aureus (MRSA)* ve/veya *Enterokok spp.* kolonizasyonu olan hastalarda önerilmektedir (18,39,54-57).

FEN hastalarında invaziv fungal infeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hematolojik kanser nedeni ile indüksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli ( $\geq 7$  gün) ve derin ( $\leq 100/\mu\text{L}$ ) nötropenisi olan, ağır mukozit gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps olan hastalarda invaziv bir fungal infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte 3-5 gün (ortalama 4 gün) antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nötropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır. İnvaziv fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda empirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Empirik antibiyotik tedavisiyle ateşi düşen hastalarda; nötropeni varlığı ve hastanın risk grubu gibi faktörler dikkate alınarak, antibakteriyel tedavi 5 ateşsiz günü takiben veya hastanın nötropenisi düzeldiğinde kesilmelidir (9,18).

#### **2.1.8.1. Tek İlaçla Tedavi (Monoterapi)**

Bu amaçla tek başına antipseudomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve nötrofil sayısının  $100/\mu\text{L}$ 'nin altına düşmesi beklenmez. Yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (34,55,58).

### **2.1.8.2. İkili Kombinasyon Tedavisi**

Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılması diğer tedavi alternatifini oluşturur. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nütropenin (nütrofil < 100/μL) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir. Bu tür bir tedaviyle gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının azaltıldığı var sayılmaktaydı (56,59).

### **2.1.8.3. Glikopeptidli Kombinasyonlar**

Beklenen ağır nütropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter infeksiyonu ve hipotansiyon varsa empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir (45,57,60).

### **2.1.8.4. Başlangıçta Empirik Oral Antibakteriyel Tedavi**

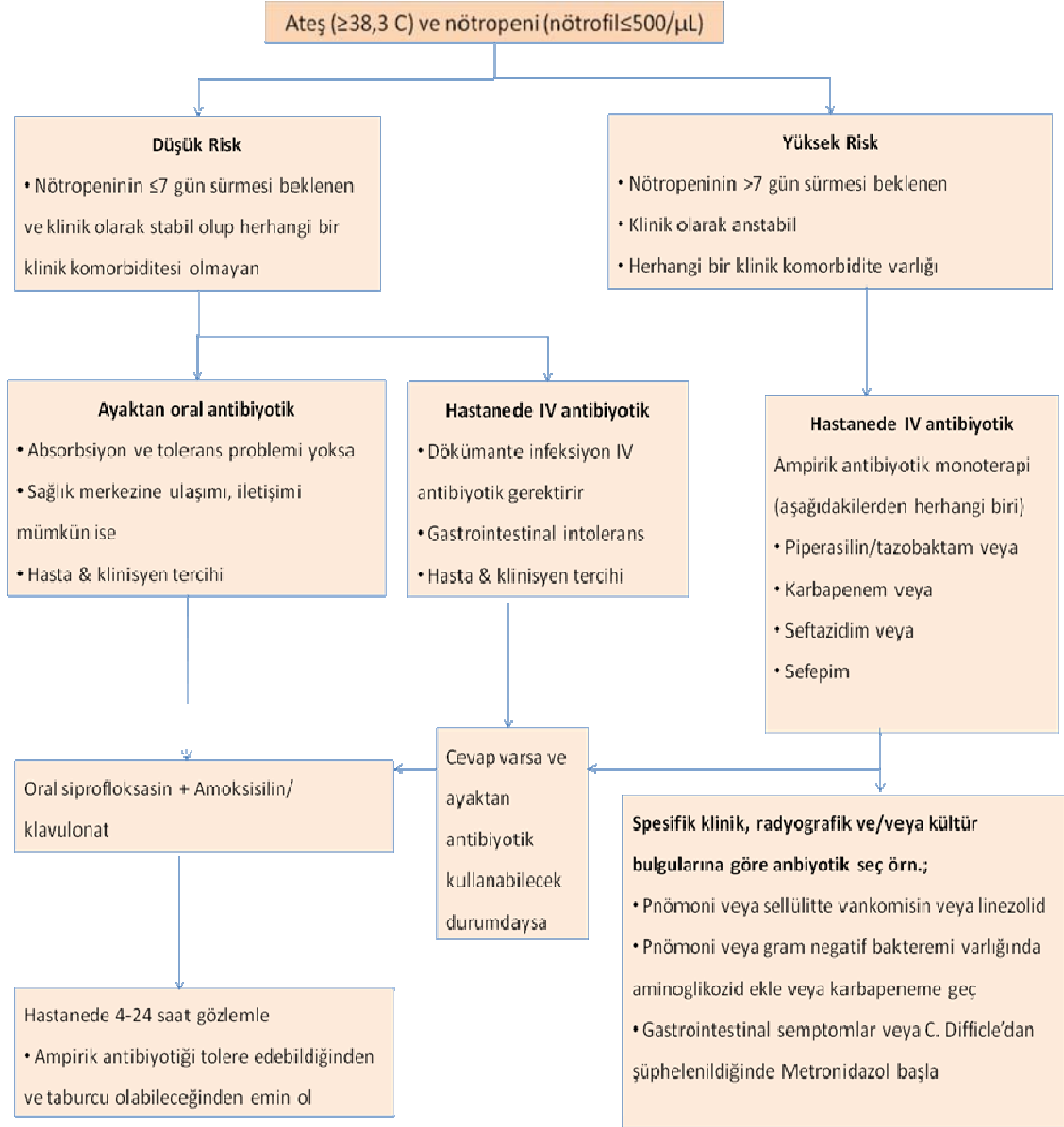
Düşük riskli olarak kabul edilen erişkin hastalara, oral yoldan antibiyotiği tolere etmeleri durumunda siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu tedavisi başlanabilir (45). gram-pozitif bakterilere karşı da etkili yeni kinolon türevlerinin oral (levofloksasin ve moksifloksasin) kullanılabilir (66).

### **2.1.8.5. Tedavi Modifikasyonları**

Empirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilir. Ancak duyarlı bir bakteri izole edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipseudomonal tedavinin spektrumu azaltılmamalıdır. Bunun gerekçesi, hastalarda düşük oranda da olsa, birden fazla etkenle bakteriyemi gelişme olasılığının var olmasıdır. İlk 72 saatte ateşi düşen hastalarda etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nütropenisi düzelme yolunda olan veya düşük risk kategorisine geçen hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine

başlanabilir. Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların gerekli olduğunda kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde toplam 7-10 gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar ( $> 500/\mu\text{L}$ ) uzatılır (45,15). İlk 72 saatin sonunda ateşi devam eden ve ateşe neden olabilecek olası bir infeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde tedaviye yedinci güne kadar devam edilir. Bu dönemde hasta olası infeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda üç-beşinci günde başlangıçtaki empirik tedavide değişiklik planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türeviden verilmesi şeklinde de olabilir. Başlangıç tedavisinde empirik glikopeptid ile başlanan ve kültürlerinde gram pozitif bakteri ürememiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir (37). Yetmiş iki saatin sonunda gram-pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşi devam eden hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, tedaviye empirik glikopeptid antibiyotik eklenmesinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (55,62). FEN’de hastalara başlangıçta önerilen empirik tedavi algoritması şekil 2.5’te gösterilmiştir (9).

**Şekil 2.4.** 2010 IDSA Rehberine Göre Febril Nötropenik Hasta Başlangıç Empirik Tedavi Algoritması.



### 2.1.8.6. Antibakteriyel Profilaksi

Nötropenik hastalarda rutin antibakteriyel profilaksi önerilmez. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar trimetoprim-sulfametoksazol ve kinolon türevleridir. Her iki ajanın da yaygın kullanıldığı durumlarda dirençli mikroorganizmaların enfeksiyon sıklığında artış bildirilmiştir (45).

### 2.1.8.7. Empirik Antifungal Tedavi ve Profilaksi

İnvaziv fungal infeksiyonların febril nötropenik hastalarda morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu infeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile tedavi geciktirilerek başlanırsa tedavi genellikle etkisiz kalmaktadır. Empirik antifungal tedavi uygulanması kararı, hastanın invaziv fungal infeksiyon açısından ne kadar riskli olduğu, muhtemel fungal patojenler ve hastanın önceden antifungal profilaksi alıp almadığı gibi faktörler değerlendirilerek alınmalıdır. Hematolojik malignitesi için remisyon indüksiyon tedavisi almış, uzun süreli ( $\geq 1$  hafta) ve derin nötropenisi olan ( $\leq 100/\mu\text{L}$ ), ciddi mukozit gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya nüks etmiş hastalar invaziv fungal infeksiyon gelişmesi açısından risk altındadır. Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Bununla birlikte 5 gün ve üzerinde antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ve başka bir infeksiyon etkeni de bulunamayan febril nötropenik hastalara empirik antifungal tedavi verilmesi önerilmektedir. Ancak invaziv fungal infeksiyon şüphesi olan hastalarda empirik antifungal tedaviye daha erken de başlanabilir. Buna karşılık hiçbir infeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi verilmeyebilir (37).

**Empirik Antifungal İlaçın Seçimi :** Empirik antifungal tedavide ilk seçenek genellikle amfoterisin B deoksikolattır (amB-d). İki randomize klinik araştırmada ise tedavi altında fungal infeksiyon gelişme riski liposomal amfoterisin B ile amB-d'ye göre daha düşük bulunmuştur (63,64). Lipozomal amfoterisin- B kullanılmasının uygun olduğu durumlar şunlardır;

- Başlangıç serum kreatinin değeri  $\geq 2,0$  mg/dL
- Kreatinin klerensinin  $< 40$  mL/dakika olması
- Tedavi sırasında serum kreatininde artma ( $2,0$  mg/dL'ye kadar)
- Kreatinin klerensinde azalma ( $< 40$  mL/dakika)
- Birlikte birden fazla sayıda nefrotoksik ajanın kullanılması
- amB-d'ye yanıt alınamaması
- Maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve / veya hipomagnezemi

Empirik antifungal tedavide flukonazol kullanımı *Candida krusei*'de intrinsek flukonazol direncinin bulunması, başta *Candida glabrata* olmak üzere çeşitli *Candida*

suşlarında flukonazole direnç saptanması ve *Aspergillus* gibi küf mantarlarına etkili olmaması empirik tedavinin planlanmasında göz önünde tutulmalıdır (44,65). Antifungal profilakside flukonazol kullanılmış ise, hasta *C. krusei*, *C. glabrata* ya da flukonazole dirençli olduğu saptanmış bir maya ile kolonize ise, ilgili merkezde flukonazole direnç oranı yüksek ise, küf mantarlarına bağlı sinüs veya pulmoner infeksiyonu düşündüren belirti ve/veya bulgular varsa empirik tedavide flukonazol kullanılmamalıdır (37).

**Antifungal Tedavi Süresi:** Sistemik fungal infeksiyon nedeniyle antifungal ilaç başlanan olgularda tedavi süresi etkene, saptanan infeksiyona ve klinik duruma göre belirlenir. Hasta nötropeniden çıktığında, kliniği stabil ve tomografik incelemesi normal ise antifungal tedavi kesilebilir. Nötropeniden çıkmayan olgularda 14 gün sonunda klinik ve görüntüleme yöntemlerinde fungal infeksiyon lehine bulgu yoksa antifungal tedavi kesilebilir. Remisyon indüksiyonu için tedavi alan akut lösemili hastalarda, empirik antifungal tedavi altında klinik durumu düzelmeyen olgularda, allojeneik kemik iliği nakli yapılanlarda ve nötropeninin 4 haftadan uzun sürmesi beklenen durumlarda nötropeniden çıkıncaya kadar tedavinin devamı önerilir (37).

**Antifungal Profilaksi:** Nötropenik tüm hastalar için rutin antifungal profilaksi önerilmez. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında 400 mg/gün dozunda flukonazol profilaksisinin sistemik fungal infeksiyon gelişme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Lenfoma ve lösemi gibi hematolojik maligniteli hastalarda, uzun süreli nötropeni ve ağır mukozit beklenenlerde veya yakın dönemde fludarabin kullananlarda antifungal profilaksi önerilebilir. Bu amaçla flukonazol 400 mg/gün dozunda hasta nötropeniden çıkıncaya kadar kullanılabilir (35). Çalışmalarda düşük doz Amfoterin-B profilaksisinin toksisitesinin yüksek olduğu ve flukonazole üstün olmadığı gösterilmiştir (17,66). Amfoterisin B'nin lipid formulasyonlarının profilakside kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (67).

#### **2.1.8.8. Antiviral İlaçların Kullanımı**

FEN hastalarında antiviral antibiyotiklerin empirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak dökümanite edilmiş herpes simpleks ve varisella zoster infeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril nötropenik hastalarda sistemik CMV infeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür (7,15).

## 2.2. Hematolojik Kanserler

### 2.2.1. Hematolojik Kanserlerin İnsidansı

Hematolojik malignitelerin A.B.D.'deki insidansı tablo 2.6'da özetlenmiştir (68).

**Tablo 2.5.** 2008, American Cancer Society (ACS) Bildirimlerine Göre 2008 Yılında Yeni Bildirilen Hematolojik Malignite Olguları

		Cinsiyet		Toplam	Ölüm, (%)
		Erkek	Kadın		
<b>Akut lösemi</b>	ALL	3220	2210	5.430	1.460 (%27)
	AML	7200	6090	13.290	8.820 (%66)
Ara toplam		10.420	8300	18720	10.280 (%55)
<b>Kronik lösemi</b>	KLL	8.750	6.360	15.110	4.390 (%29)
	KML	2.800	2.030	4.830	450 (%9)
Ara toplam		11.550	8390	19940	4840 (%24)
<b>Toplam</b>		25.180	19.090	44.270	21.710 (%49)
		Cinsiyet		Toplam	Ölüm (%)
		Erkek	Kadın		
<b>Lenfoma</b>	Hodgkin	4400	3820	8220	1350 (%16)
	Non- Hodgkin	35450	30760	66120	19160 (%29)
Ara toplam		39.850	34580	74340	20510 (%28)
<b>Myeloma</b>		11190	8730	19920	10690 (%53)
<b>Toplam</b>		25.180	19.090	44.270	21.710 (%49)

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)'in 2002 -2006 yılları arasındaki hematolojik malignitelerin yaşa göre farklılıklarının dağılımı Tablo2.7'de verilmiştir (69).

**Tablo 2.6.** 2002-2006 Yılları Arası Hematolojik Malignitelerin Yaşlara Göre Dağılımı

	Lösemi	ALL	KLL	AML	KML	Lenfoma	HL	NHL	Myeloma
20 Yaş Altı	%11.1	%60.8	%0.0	%6.4	%2.4	%3.0	%11.9	%1.7	%0.0
20-34	%4.7	%10.1	%0.2	%6.4	%7.1	%7.5	%32.1	%3.9	%0.5
35-44	%5.5	%6.5	%1.7	%6.8	%10.2	%8.4	%16.9	%7.2	%3.3
45-54	%10.1	%6.4	%9.1	%11.1	%12.7	%13.7	%12.3	%13.9	%11.9
55-64	%15	%5.8	%19.3	%14.9	%14.6	%17.8	%9.2	%19.0	%20.7
65-74	%19.3	%5.1	%26.5	%20.1	%19.3	%20.4	%8.5	%22.2	%26.5
75-84	%23.3	%3.8	%30.0	%24.6	%23.7	%21.4	%7.0	%23.6	%27.6
85 ve Üstü	%10.5	%1.5	%13.2	%9.8	%9.9	%7.8	%2.1	%8.6	%9.5

### 2.2.2. Hematolojik Kanserlerde Bozulmuş İmmün Sistem

Hematolojik malignitelerde hastanın immüsuprese durumu altta yatan esas hastalığa ve bu hastalık için verilen tedaviye bağlıdır. Bazı kanserler spesifik immün defekte yol açarak belli patojenler ile enfeksiyona yatkınlık oluşturur (12). Hematolojik kanserlerde sitotoksik kemoterapinin neden olduğu nötropeni, ağır bakteriyel enfeksiyonların gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. Öte yandan nötropenin derinliği ve süresi yanında nötrofil fonksiyon bozukluğu da söz konusudur. Nötrofillerin kemotaksis, fagositoz, bakterisidal kapasitesileri azalır. Kullanılan kortikosteroidler de fagositozu ve nötrofil migrasyonunu azaltır. Bu nedenle akut lösemi olgularında nötropeni ve nötrofil işlevlerinde bozukluk nedeni ile ağır gram-negatif bakteriyel enfeksiyon riski artmıştır. Lösemilerde hümorale immünite korunmuştur. Buna karşın lenfoproliferatif hastalıklarda immünglobülin sentez bozukluğu karakteristik bir özelliktir. Lenfoma olgularında hücresele immün sistemde gelişen bozukluk ile *Herpes simplex* gibi viral ve kriptokok gibi fungal etkenlerle enfeksiyon riski artmıştır. Hücresele immünite bozukluklarında özellikle atipik *micobakterium*, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, yaygın *Varicella zoster* enfeksiyonları, *Toxoplasma*, ve *Nokardia* enfeksiyonları riski artmıştır. Bu tip fırsatçı enfeksiyonlar kortikosteroid tedavisi alan ve kemoterapi uygulanmış, kontrol altında olmayan kanser hastalarında daha sık görülür (70). Kemoterapiye bağlı gelişen mukozit tablosunda, gastrointestinal flora elemanları ile enfeksiyonlara yatkınlık olur. Yüksek doz Ara-C verilmesi sonucu gelişen ishal ve mukozit intestinal bariyerin bozulmasına neden olabilir. Antibiyotik tedavisi ve hastanede yatış sonucu normal floranın azalması, mayaların aşırı çoğalmasına,

*Klebsiella pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi nozokomiyal bakterilerin kolonizasyonuna yol açar (71). Trombositlerdeki sayısal düşüklüğü ve fonksiyonel bozukluğu sonucu doku hasarının onarımı bozulur ve enfeksiyona yatkınlık artabilir. Trombositopeni bakteriyemi için de bağımsız bir risk faktörü olarak görülebilir (72,73). Çeşitli nedenlerle anatomik bariyerlerde ortaya çıkan zedelenme; örneğin periferik ve santral damar yolları, üriner kataterizasyon uygulanması, kemik iliği aspirasyonu gibi her türlü invaziv işlem enfeksiyon riskini arttırabilir (12). Yine primer hastalığa bağlı obstrüktif olaylar, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, hastalara uygulanan çeşitli medikal ve tanısal girişimler de enfeksiyon gelişmesinde önemli risk faktörleridir (74). Bunun yanı sıra bu hastalarda, kompleman, lizozim, laktoferrin gibi faktörlerin salınımının bozulması enfeksiyonlara duyarlılığı arttırabilir (75). Akut lösemi ve lenfoma olgularında hastalığa veya uygulanan tedaviye bağlı bozulan immün sistem ve buna bağlı gelişen enfeksiyon etkenleri tablo 2.8 ve 2.9'da verilmiştir (12).

**Tablo 2.7.** Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Sık Gelişen İmmün Sistem Bozukluğu Ve Etkenler.

Hastalık	Sık gelişen immün bozukluğu	Sık etkenler
<b>Akut myeloid lösemi</b>	Nötropeni/nötrofil disfonksiyonu Mukoza ve cilt bütünlüğünün bozulması Hücresel ve humoral immünite bozukluğu (tedaviye bağlı) Trombositopeni (yara iyileşmede gecikme)	Gram-pozitif (Stafilokok, streptokok) ve gram negatif ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) bakteriler Fungus ( <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.) Virüsler (HSV, VZV - profilaksi ile azalır) Parazitler ve Pneumocystis pnömonisi (nadir)
<b>Akut lenfoblastik lösemi</b>	Nötropeni Mukoza ve cilt bütünlüğünün bozulması hücresel ve humoral immünite bozukluğu (tedaviye bağlı) Trombositopeni (yara iyileşmede gecikme)	Gram-pozitif (Stafilokok, streptokok) ve gram negatif ( <i>E.coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> ) bakteriler Fungus ( <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.)
<b>Hodgkin ve Non Hodgkin lenfoma</b>	Hücresel immünitinin bozulması Nötropeni ve humoral immünitinin bozulması (daha az ve tedavi ile ilişkili)	Virüsler (HSV, VZV, CMV ve EBV - profilaksi ile azalır, ancak lösemiye göre daha sık) Parazitler ve Pneumocystis pnömonisi (nadir, ama AML'ye göre steroid ve radyasyona bağlı daha sık görülebilir) Bakteriler (gram +/-) ve funguslar (tedavi ile ilişkili)

**Tablo 2.8.** Akut Lösemide Kemoterapinin İnfeksiyon Riski Üzerinde Etkileri.

<b>Etken</b>	<b>Etki</b>
Nötropeni	Ciddi bakteriyel ve fungal infeksiyon riski
Trombositopeni	Transfüzyona bağımlılık ve bakteriyel sepsis riski
Anemi	Transfüzyona bağlı viral infeksiyon riski (CMV, hepatit virüsler, HIV), Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi sonucu fungal infeksiyona (zikomikoz etkenleri) azalmış direnç.
İmmüsupresyon	İnfeksiyon etkenlerine karşı direnç azalması (özellikle fungal ve viral etkenler)
Mukozit	Barsak florasının artmış disseminasyon riski, <i>C.difficile</i> 'ye bağlı infeksiyonlarda artmış risk
Hospitalizasyon	Nozokomial infeksiyon riski
Uzun süre antibiyotik kullanımı	Antibiyotik dirençli mikroorganizma gelişme riski
Vasküler kateter	Cilt bütünlüğünün bozulması, yabancı cisim kolonizasyona neden olması
Parenteral nutrisyon	Artmış antifungal infeksiyon riski
GVHH	Bozulmuş mukozal bariyer, artmış fungal, bakteriyel, viral infeksiyon riski

### **2.2.3.Lösemiler**

Lösemiler; hematopoetik progenitör hücrelerin neoplastik değişimi sonucu farklılaşma, olgunlaşma kusuru göstermeleri ve aşırı çoğalmaları nedeniyle kemik iliği, periferik kan ve diğer dokulara invazyonu ile karakterize hematolojik kanserlerdir (76,77,78). Lösemiler, hücre morfolojisine ve gelişim sürecine göre sınıflandırılmaktadır. Morfolojik açıdan, hastalıktan etkilenen hücre dizisinin tipine göre: myleoid, lenfoid ya da gelişim sürecine göre akut ve kronik lösemi olarak sınıflandırılır (78,79).

**Etiyoloji:** Akut lösemiler progenitör hücrelerde oluşan bir seri genetik değişiklikler sonucu gelişmektedir. Genetik değişikliklerin tek bir faktörden ziyade birkaç faktöre

bağlı olmaktadır. İyonize radyasyon, ailesel yatkınlık, kimyasal maddeler, viral ajanlar, fiziksel nedenler, çevresel faktörler ve ilaçlar gibi birçok faktörün bu genetik değişiklikte rol oynadığı düşünülmektedir (78). Japonya’da II. Dünya savaşında atılan atom bombası patlamasından 5-7 yıl sonra myeloid lösemi insidansının arttığı gözlenmiştir. Tedavi amaçlı kullanılan iyonize radyasyonun da akut myeloid lösemi (AML) ve kronik myeloid lösemi (KML) gelişimine yol açtığı kabul edilmektedir (79). Tedavi amaçlı kullanılan iyonize radyasyonun düşük risk oluşturduğu tespit edilmiştir. Ancak burada hastanın yaşı, tedavinin dozu ve süresi önemli rol oynar. Genç yaşta kısa sürede maruz kalınan yüksek doz radyasyonun riski daha fazla arttırmaktadır (78). Endüstride çözücü olarak kullanılan benzene maruz kalınması AML sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (76,78). Sigara, boya, ethylene okside, petrol ürünleri, herbisid ve pestisidlere maruz kalmak AML sıklığı ile ilişkilidir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan ilaçlardan alkilleyici ajanlar, topoizomeraz II inhibitörlerinin (epipodofilotoksinler, antrasiklinler) AML görülme riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu vakalarda kromozom 5-7 anomalilerine sık rastlanır. Kromozom 11q23 anomalisi olanlarda kloramfenikol, fenilbutazon ve daha az sıklıkla klorokin ve metoksifloranın da kemik iliği yetersizliği ile birlikte AML gelişme riski gösterilmiştir (1,78). Retrovirüslerin hayvanlarda lösemiye neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda ender lösemi tipi olan ‘*erişkinin T hücre lösemi / lenfoması ’nın*’ malign lenfositlerden ‘*Human T- lymphotropic virus Type-I*’ adlandırılan bir insan retrovirusu izole edilmiştir. Down (kromozom 21 trizomisi), Klinefelter (XXY ve varyantları) ve Patau (kromozom 13 trizomisi) gibi bazı sendromlar da artmış AML sıklığı ile ilişkilidir. Down Sendromunda lösemi insidansı 20 kat artmıştır. Bloom Sendromu, Fankoni Anemisi, Ataksi telanjiektazi ve Kostmann Sendromu gibi aşırı kromatin fragilitesi olan kalıtsal hastalıklar da AML gelişimi daha sıktır (78). Akut lösemiler çoğalan hücrelerin morfolojik, histokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre AML ve ALL olmak üzere iki tipe ayrılır.

### **2.2.3.1. Akut Myeloid Lösemi**

Erişkinlerde görülen akut lösemilerin yaklaşık %80’ini AML’ler oluşturur. AML’nin tüm popülasyonda yıllık görülme sıklığı 100.000’de 3-5’dir. AML vakaları ALL’nin aksine çocuklarda az görülür ve 10 yaş altı akut lösemilerin %10’unu oluşturur. Erişkinlerde tanı anında medyan yaş 65’tir. AML’nin insidansı yaşla birlikte

artar. 65 yaş altında AML görülme oranı 100.000'de 1.3 iken bu oran 65 yaş üzerinde 12.2'ye çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık (E:K = 5:3) görülür (78).

**Akut Myeloid Lösemide FAB Sınıflaması:** Günümüzde morfolojik ölçütlere dayanan sınıflama sistemi olan FAB (French-American-British) halen kullanılmaktadır (Tablo 2.10). Ancak bu sınıflama immünofenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini ve nadir lösemi tiplerini içermemektedir. FAB sınıflamasına göre Akut myeloid lösemi'ler sekiz alt grupta incelenir (79,80,81).

**Tablo 2.9.** AML'de FAB (French-American-British) Sınıflaması

<b>AML-M0:</b> Minimum farklılaşma gösteren AML
<b>AML-M1:</b> Olgunlaşma göstermeyen AML
<b>AML-M2:</b> Olgunlaşma gösteren AML
<b>AML-M3:</b> Akut promyelositer lösemi
• <b>Hipergranüler varyant</b>
• <b>Mikrogranüler varyant</b>
<b>AML-M4:</b> Akut Myelomonositik lösemi
• <b>M4Eo:</b> Anormal eozinofillerin varlığı ile karakterize alt tip
<b>AML-M5:</b> Akut monositik lösemi
• <b>M5a</b>
• <b>M5b</b>
<b>AML-M6:</b> Akut eritrolösemi
<b>AML-M7:</b> Akut megakaryositik lösemi

**Akut Myeloid Lösemide Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) sınıflaması:** WHO tarafından 2001'de önerilen AML sınıflaması 2008 yılında revize edilmiştir. WHO'ya göre AML'ler klinik, immünofenotipik, morfolojik, sitogenetik, moleküler genetik ve immünolojik özelliklerine göre sınıflanır. Ayrıca WHO sınıflamasında myelodisplastik bulguların varlığı ve daha önce kemoterapi almış olmak (tedaviye bağlı AML) da yer almaktadır. WHO sınıflamasının FAB'dan en önemli farklarından biri FAB'da %30 olan kemik iliğindeki blastik infiltrasyon oranının bu sınıflamada %20'ye indirilmiş olmasıdır. FAB sınıflamasında kemik iliğindeki myeloblast sayısı %20-29 arasında olan olgular myelodisplastik sendrom (RAEB-t)

olarak adlandırılırken, WHO sınıflamasında bu olgular AML tanısı içine almaktadır (Tablo 2.11) (82-84).

**Tablo 2.10.** AML'de WHO Sınıflaması.

<p><b>Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML'ler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</li><li>• t(15;17)(q22;q12) ile ilişkili AML ve varyantları; PML/RAR<math>\alpha</math></li><li>• inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBF<math>\beta</math>-MYH11</li><li>• 11q23 (MLL) anomalileri ile ilişkili AML</li><li>• t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL</li><li>• t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214</li><li>• inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1</li><li>• t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1</li></ul> <p><b>Çoklu dizi displazisi gösteren AML</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Öncesinde MDS olan AML</li><li>• Öncesinde MDS olmayan AML</li></ul> <p><b>İlacı bağımlı AML ve myelodisplastik sendromlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alkilleyici ajanlarla ilişkili</li><li>• Topoizomeraz II inhibitör ile ilişkili</li></ul> <p><b>Tanımlanan gruplara girmeyen AML</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Minimal farklılaşma gösteren AML</li><li>• Olgunlaşma göstermeyen AML</li><li>• Akut myelomonositik lösemi</li><li>• Akut monoblastik lösemi</li><li>• Akut eritroid lösemi</li><li>• Akut megakaryoblastik lösemi</li><li>• Akut bazofilik lösemi</li><li>• Myelofibroza giden akut panmiyeloz</li><li>• Myeloid sarkom</li></ul>
--

**Klinik:** AML hastalarının çoğunda tanıdan birkaç ay önce başlayan genel bir yorgunluk hali mevcuttur. Bu hastalarda iştahsızlık ve kilo kaybı da bulunabilir.

Bunların yanında AML hastaları genellikle sitopenilerle (anemi, nütropeni ve trombositopeni) ilişkili semptom ve bulgularla başvurur (85). AML hastalarında anemiyle ilişkili solukluk ve halsizlik yaygın olarak gözlenir. Ayrıca çarpıntı, çabuk, yorulma ve dispne gibi diğer anemi ile ilişkili semptom ve bulgular da ortaya çıkabilir. Trombositopeniye bağlı olarak gelişen peteşi, epistaksis, diş eti kanamaları, konjonktival kanamalar ve deri yaralanmaları sonrası durmayan kanamalar hastalığın erken bulgusu olabilir. Nadir olarak, gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner veya santral sinir sistemi (SSS) kanamaları AML hastalarında başlangıç bulgusu olabilir. AML hastalarında ALL hastalarının aksine kemik ağrıları sık değildir. AML-M4 ve M5 alt tiplerinde daha sık olmak üzere, hastalık seyri boyunca hastaların %13'ünde lösemik cilt infiltrasyonları (myeloid sarkom) meydana gelebilir (86). Sinüzit, pnömoni, pyelonefrit ve menenjit gibi majör infeksiyonlar başlangıç bulguları olarak daha az görülmekte ve sıklıkla kemoterapi sonrası mutlak nütrofil sayısı < 500/ $\mu$ L olduğunda ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi sonrası nütropenin uzamasına bağlı olarak majör bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonlar daha sık izlenir. AML hastalarında ateş, büyük çoğunlukla nütropeniyle ilişkili infeksiyonlara bağlı gelişmektedir. Bununla birlikte AML-M3'de daha sık olmak üzere AML hastalarının az bir kısmında lösemiye bağlı ateş görülebilir. Tanı sırasında hepatomegali ve splenomegali AML olgularının yaklaşık 1/3'ünde görülür. Lenfadenopati AML'nin monositik alt tipleri dışında nadirdir. AML-M4 ve M5 organ tutulumunun en sık izlendiği alt tiplerdir. AML-M3 başta olmak üzere AML-M4 ve M5'de DİK'e (dissemine intravasküler koagülasyon) eğilim, ayrıca AML-M4 ve M5'de SSS tutulum bulguları ve dişeti hipertrofisi görülebilir. AML hastalarında SSS tutulum sıklığı, tanı sırasında SSS belirti ve bulgusu olmayanlarda rutin değerlendirilme önerilmediği için tam olarak bilinmemektedir. SSS tutulumu; AML-M4 ve M5, hiperlökositoz ve 2 yaş altında daha yaygındır (87). SSS tutulumunda hastalar asemptomatik olabileceği gibi kranial sinir felçleri, baş ağrısı ve görme bozukluklarına rastlanabilir (88,89). İntrakraniyal kitleler inv(16) ile ilişkili FAB M4Eo'de rapor edilmiştir ve nadiren lösemik menenjitler ile birlikte görülebilir. Başta Sweet sendromu ve pyoderma gangrenosum olmak üzere benign seyirli cilt lezyonları da görülebilir (90). Bu lezyonlar ağrılıdır ve genellikle steroide cevap verirler. Granülositik sarkomaya sekonder olarak obstrüktif sarılık gelişebilir ve AML'li hastalarda nadiren karaciğer yetmezliği gelişebilir (91). AML hastalarında daha nadir olarak da priapizm, hidronefroz ve böbrek

yetmezliği gibi klinik tablolar gelişebilir. AML'de kilo kaybı, halsizlik, solukluk, ateş, kanama gibi yakınmalar da görülebilir. Anemi, lökositoz/lökopeni, trombositopeni gibi bulgular ani başlayabileceği gibi sinsi ve yavaş bir seyir de izleyebilir. Bazen de lösemik hücrelerin kemik iliği dışındaki dokuların infiltrasyonuna bağlı yakınmalar görülür. Tanı esnasında vakaların %50'sinde kanama vardır. En sık kanama bölgesi cilttir ve genellikle peteşi şeklinedir. SSS kanamaları gözlenebilir. Bazı AML tiplerinde ağız mukozası ve dişetlerinde ağrılı hiperplazi, rektum ve vaginada ülseratif lezyonlar görülebilir. Kemik ağrıları, nonspesifik cilt lezyonları, perianal, peridental ve sistemik infeksiyonlar görülebilir. Akut lösemilerin seyrinde cilt, kemik, orbita, meme, testiste veya vücudun herhangi bir organ ya da dokusunda infiltrasyon görülebilir (78,81,92,93).

**Tanı:** Hastalara AML tanısı tam kan sayımı, periferik yayma inceleme, kemik iliği değerlendirmesi (aspirasyon/biyopsi) sitokimyasal çalışmalar, sitogenetik inceleme ve immüfenotiplendirme sonucunda konur. Tanı sırasında lökosit sayısı değişkenlik gösterir; yüksek, düşük veya normal sayılarda olabilir. Genellikle trombositler azalmıştır ve anemi vardır. Sitoplazmada *Auer* cisimciklerinin görülmesi AML için tanısaldır ancak her vakada görülmez. Genellikle hipersellüler ve artmış blast sayısı ile karakterize bir kemik iliği vardır. Nadiren myelofibrozise bağlı hiposellüler kemik iliği de olabilir (76,78,81).

### **Tedavi**

**Remisyon İndüksiyonu:** AML tanısı alan hastalara remisyon indüksiyon tedavisi olarak standart 7+3 tedavisi uygulanır. Bu indüksiyon tedavisinde cytarabine 7 gün süre ile 100-200 mg/m<sup>2</sup>/gün ile birlikte 3 gün süre ile antrasiklin (idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>/gün, daunurobicin 60-90 mg/m<sup>2</sup>/gün) uygulanır. AML hastalarının çoğunda bir kür 7+3 tedavisi ile remisyon sağlanırken 1/4 ile 1/3'ünde ikinci bir indüksiyon tedavisi gerekir. İndüksiyon kemoterapisi ile kanser hücresi sayısının 10<sup>12</sup>'den 10<sup>9</sup>'a düşürülmesi amaçlanır. Akut promiyelositik lösemide ise hastanın riskine bağlı olarak all-trans retinoik asid (ATRA) + idarubisin veya ATRA + Ara-C + idarubisin veya ATRA +arsenik trioxide gibi remisyon indüksiyonu tedavileri uygulanır (78,81).

**Konsolidasyon Tedavisi:** İndüksiyon tedavisi sonrasında hematolojik remisyon sağlanan hastalara konsolidasyon tedavisi uygulanır. Bu amaçla sitogenetik olarak iyi risk grubunda olan AML hastalarında yüksek doz cytarabine tedavisi 3-4 kür olarak

uygulanır. Sitogenetik olarak standart veya kötü risk grubunda olan AML hastalarında 1-2 yüksek doz Ara-C tedavi sonrası allojeneik kemik iliği nakli seçenekleri araştırılır.

### **2.2.3.2. Akut Lenfoid Lösemi**

ALL, olgunlaşmamış lenfositler seriyeye ait malign hücrelerin kemik iliği ve/veya periferik kanda aşırı birikimine bağlı oluşur. En sık 5 yaş altında görülür. Daha sonra sıklık giderek azalmakla birlikte 35 yaşından sonra hafif artış gösterir. Erişkinde akut lösemilerin %20'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha siktir (E:K=1.4:1) Erişkinlerde görülme yıllık insidansı 1.1/100.000'dir. Hastaların şikayetleri genellikle akut başlar. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik ve trombositopeniye bağlı kanamalar görülebilir. Özellikle çocuklarda kemik ve eklem ağrıları siktir. Fizik muayenede sternumda duyarlılık saptanabilir. Tanı anında hastaların yarısında ateş vardır (ateşin sebebi infeksiyon veya doğrudan lösemi olabilir). Lenf bezi büyümeleri ve hepatosplenomegali AML'ye göre daha siktir ve hastaların yaklaşık yarısında tanı sırasında saptanabilir (78). T hücreli ALL'de mediastinal kitle olabilir. SSS tutulumu tanı anında veya remisyona giren hastalarda relaps olarak karşımıza çıkabilir. SSS hastalığı olanlarda baş ağrısı, bulantı, kusma, çift görme ve papil ödemi olur. Özellikle kranial sinirlerden VI ve VII'de felçler olabilir. SSS hastalığı leptomeningeal bir yerleşimdir. Çok nadiren fokal intraserebral kitle lezyonları da görülebilir ve bunlar hemipleji, konvülsiyon gibi yakınmalara yol açarlar. Tanı sırasında kemik iliğinde lenfoblast sayısı %25'in üzerindedir. Erişkin ALL vakalarının ortalama %25'inde Philadelphia kromozomu t(9;22) saptanır ve yaşla birlikte pozitifliği artar (77-79). FAB sınıflaması tablo 2.12'de özetlenmiştir (81).

**Tablo 2.11.** ALL'deki FAB Sınıflaması.

<b>ALL Alt Tipleri</b>	<b>Hücre Yapıları</b>
<b>L1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Küçük uniform lenfoblastlardan oluşur. Dar sitoplazmalı olup nukleolus yoktur.</li><li>• Çekirdek kenarları düzenlidir.</li><li>• Çocukluk çağı ALL'lerin çoğunluğu L1'dir</li></ul>
<b>L2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Erişkin ALL'lerinin 2/3'ü L2 tipidir.</li><li>• Hücreler L1'e göre daha büyüktür ve büyüklükleri heterojendir.</li><li>• Çekirdek kenarları belirsizdir ve 1-2 tane nukleolus görülebilir.</li><li>• Sitoplazma boldur.</li></ul>
<b>L3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Görülme sıklığı % 1-3'tür. Hücreler homojen olarak büyüktür.</li><li>• Çekirdek düzgün kenarlıdır.</li><li>• Belirgin nukleolus (1-2 adet) izlenir.</li><li>• Çok koyu boyanan bazofilik, bol bir sitoplazma görülür. L3, Burkitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilir.</li></ul>

Hastalara ALL tanısı tam kan sayımı, periferik yayma inceleme, kemik iliği değerlendirmesi (aspirasyon/biyopsi) sitokimyasal çalışmalar, sitogenetik inceleme ve immünofenotiplendirme sonucunda konur (78).

**Tedavi:** Erişkin ALL hastaların tedavisinde yaygın olarak CALGB (Cancer and Leukemia Group B), BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) ve Hyper-CVAD alterne yüksek doz methotrexate gibi kemoterapi rejimleri kullanılır (78,94). ALL hastalarında SSS profilaksisi yapılmazsa relaps sık olur. Çünkü standart indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar bu dozlarıyla kan-beyin bariyerini geçemezler. Bu nedenle standart indüksiyon tedavisine mutlaka SSS profilaksisi tedavisi eklenir. ALL'de remisyon elde edildikten sonra tedaviye devam edilmezse nüksolma riski artar. Bu nedenle idame

tedavisi verilmektedir. MTX ve 6-merkaptopurine (6-MP), steroid gibi ilaçları ile yapılır. İdame tedavisi genellikle 2-3 yıl verilir. Allojeneik kemik iliği nakli, yüksek riskli ve uygun vericisi olan olgularda uygulanmaktadır (78).

## 2.2.4. Lenfomalar

### 2.2.4.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfomalı hastalar coğrafi ve etnik olarak değişen bimodal yaş dağılımına sahiptir. Hodgkin lenfoma 15-30 yaş arası ve 55'ten sonra olmak üzere iki yaş grubunda pik yapar. Hodgkin lenfomanın yıllık insidansı 2.2/100.000 iken yıllık mortalitesi ise 0.7/100.000 vakadır (95). Her cinsiyette yaklaşık eşit sıklıkta görülmekle birlikte, 10- 40 yaş arasındaki hasta grubunda kadınlarda daha sık görülmektedir (96). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, infeksiyon, genetik ve otoimmün olayların rol aldığı düşünülmektedir. Tek bir malign hücrenin klonal proliferasyonu sonucu ortaya çıktığı teorisi günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. EBV ile ilişkisi olmakla birlikte sebebi tam olarak bilinmemektedir (95,96). Hodgkin hastalığı diğer lenfomalardan, histolojik görünümün karışık oluşu ve karakteristik çok çekirdekli *Reed-Sternberg* dev hücrelerinin bulunuşu ile ayrılır. Hodgkin lenfoma WHO klasifikasyonuna göre;

- a. Nodüler lenfositten zengin tip (%5)
- b. Klasik Hodgkin Lenfoma (%95) olmak üzere 2 tipe ayrılır (97).

Klasik Hodgkin Lenfoma ise (I) Nodüler sklerozan, (II) Mixed hücreli, (III) Lenfositten zengin ve (IV) Lenfositten yoksun olmak üzere 4 subtip olarak sınıflandırılır (97). Hodgkin lenfoma kliniğinde ağrısız, hareketli ve lastik kıvamında lokalize veya generalize lenfadenopatiler görülebilir. Lenf bezleri birbirlerine ve çevre dokuya yapışıklık göstermezler. Bazı hastalarda ateş, terleme ve zayıflama gibi sistemik semptomlar görülebilir. Ayrıca lenfadenopatiye bağlı bası bulguları ve organ disfonksiyonları da ortaya çıkabilir (96,98). İnfeksiyonlar özellikle ilerlemiş vakalarda sık görülür. *Herpes Simplex*, *Varicella Zoster*, Sitomegalovirüs (CMV), Ebstein-Barr Virüsü (EBV) infeksiyonlarına yatkınlık söz konusudur. *P. Jirovecii* infeksiyonu da sık görülür (78,98,99). Hodgkin Lenfomada evrelemede Ann-Arbor evreleme sistemi

kullanılır. Kemik iliği tutulumu yoksa kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi önemli patolojik bulgu göstermez. Sedimentasyon artışı görülebilir ve LDH artışı olabilir. Kemik lezyonları veya karaciğer tutulumu sonucu alkalen fosfataz artışı görülebilir (78,97,99). Günümüzde sınırlı hastalığı (evre I-II) olan ve kötü risk faktörleri (bulky hastalık, sedim > 50, yaş > 50, B semptom, tutulu nodal alan > 3 ) olmayan Hodgkin lenfoma tedavisinde 2-3 kür ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dacarbazin) tedavisi ve takiben tutulu alan radyoterapisi (30-36 Gy) standart ilk basamak tedavisidir. Kötü risk faktörleri pozitif olan evre I-II Hodgkin lenfoma hastalarına ise 4 kür ABVD ve tutulu alan radyoterapisi uygulanır. İleri evre Hodgkin lenfoma hastalarında (evre III ve IV) 6-8 kür ABVD kemoterapisi genellikle tek başına uygulanır. Nüks eden olgularda ise kemik nakli önemli bir tedavi seçeneğidir (78,100).

#### **2.2.4.2. Non Hodgkin Lenfoma**

Non Hodgkin Lenfomalar (NHL) tüm kanserlerin %3-4'ünü, tüm lenfomaların ise % 70-75'ni oluşturur. NHL'ların büyük çoğunluğu (%80-85) B hücrelerinden, geri kalan kısmı T lenfositlerden ve nadiren de natural killer hücrelerden kaynaklanan malign hastalıktır. NHL farklı morfolojik, immunolojik ve genetik özelliklere sahip heterojen bir lenfoid maligniteler grubudur. Etiyolojide genetik yatkınlık, infeksiyöz ajanlar, radyasyon, pestisitler, herbisitler kimyasal/fiziksel ajanlar, çevresel faktörler, transplantasyon ve immün yetmezlikler (konjenital, akkiz) gibi bir çok faktör suçlanmaktadır. NHL erkeklerde kadınlardan 1.5 kat daha sık görülür. Tüm yaşlarda görülebilirse de daha çok 6. dekatta görülürler. Ancak Burkitt lenfoma ve lenfoblastik lenfoma genç yaşlarda daha sık görülür. Hodgkin Lenfoma gibi esas olarak lenf bezi hastalığıdır. Fakat NHL'da ektranodal başlangıç (%20) daha sıktır. Orofarinegal yapıların tutulumu ve kemik iliği tutulumu sıktır. Mediastinal tutulum NHL'da daha azdır. NHL'da yayılım sentrifugaldir. NHL'da hastalığın temel semptomu lenf bezlerinin lokal veya yaygın, ağrısız, hareketli ve lastik kıvamında büyümesidir. NHL'da gastrointestinal sistem (GİS) tutulumuna bağlı karın ağrıları, abdominal kitle, diyare, GİS kanaması ve intestinal obstrüksiyon gibi yakınmalar oluşabilir. Bazen hastalık sadece GİS'te ortaya çıkabilir (primer GİS lenfoması). Karaciğer ve dalakta infiltrasyon olabilir. Kemik iliği tutulumu sık bir bulgudur. *Mycoides Fungoides* ve adult T-hücre lösemi/lenfoması gibi temel olarak cilt tutulumu diğer subtiplere göre daha ön plandadır (101). NHL farklı morfolojik, immunolojik ve genetik özelliklere

sahip heterojen bir hastalık grubu olması nedeni ile günümüze kadar Rappaport, Lukes ve Collins, Working Formulation, REAL ve WHO sınıflaması (en son) gibi değişik sınıflamalar yapılmıştır.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (%30-34) ve folliküler lenfoma (%20-23) histolojik subtipleri NHL hastaların yaklaşık %50'sini oluşturur. Türkiye'de ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen tip diffüz lenfomalardır. Folliküler Lenfomalar ülkemizde daha az görülür. Ancak folliküler lenfomalar ABD ve Avrupa'da sık görülür. T hücreli lösemi-lenfomalar Japonya/Uzak doğu ve Burkitt Lenfomalar ise daha sık Afrika'da görülmektedir. NHL subtiplerinde birçok sitogenetik anomaliler görülebilir (Burkitt lenfoma t(8;14), foliküler lenfoma t(14;18), mantle cell lenfoma t(11;14), anaplastik büyük hücreli lenfoma t(2;5) ve kronik lenfositik lösemi (Trizomi 12)). Klinik evrelemede Hodgkin Lenfomada kullanılan Ann-Arbor evreleme sistemi NHL'da da kullanılır. NHL birbirinden farklı morfolojik, immünolojik ve genetik özelliklere sahip heterojen bir lenfoid maligniteler grubu olması nedeni ile tedavilerinde de farklı kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Birçok NHL histolojik subtipinde CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednisolon), CHOP (siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon) veya FC (fludarabine, siklofosfamid) rejimlerinden biri ile birlikte monoklonal antikor (sıklıkla CD 20, rituximab) kombinasyonları ± tutulu alan radyoterapisi birinci basamak tedavisini oluşturur (100). Ayrıca NHL hastalarına birinci basamakta CNOP, CEOP ve EPOCH gibi tedavi rejimleri de monoklonal antikorla birlikte verilebilmektedir. Nüks NHL hastalarında ikinci sıra tedavi rejimleri olarak DHAP, ESHAP, ICE ve hematopoietik kemik iliği nakli önemli tedavi yaklaşımlarıdır (102).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada haziran 2010- haziran 2013 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi ve lenfoma tanılarıyla tedavi ve takibi yapılan 220 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. İncelenen bu dosyalardan kemoterapiye bağlı FEN gelişen 115 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bu 115 hematolojik kanserli hastada kemoterapiye bağlı oluşan 250 FEN atağı ayrıntılı olarak analiz edildi.

Hastalara AML ve ALL tanısı klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi, histokimyasal boyama, flow sitometri ve  $\pm$  sitogenetik değerlendirme ile konuldu. Hastalara lenfoma tanısı ise histopatolojik incelemeler ile konuldu.

Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, tek seferde  $38.3^{\circ}\text{C}$  ve üstü ve ya bir saat süreyle  $38.0\text{--}38.2^{\circ}\text{C}$  arası sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi  $500/\mu\text{L}$ 'nin altında olan veya nötrofil düzeyi  $500\text{--}1000/\mu\text{L}$  arasında olup 24–48 saat içinde  $500/\mu\text{L}$ 'nin altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak kabul edildi.

Hastaların alınan tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte en az 2 adet kan kültürü, idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden alınan kültürler, akciğer grafisi, tam kan sayımı, tam idrar analizi ve kan biyokimya kayıtları değerlendirildi. Kan kültürlerinin otomatize sistem (BACTEC) ile çalışıldığı saptandı. Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Üreyen mikroorganizma cilt flora elemanı ise (*KNS*, *Bacillus* ya da difteroidler gibi) antimikrobiyal tedavi başlandığında, en az bir kez ateş olması ya da hipotermi durumunda, intravenöz kateter varlığında, titreme veya hipotansiyon varlığında ya da en az iki set kan kültüründe üreme saptanması halinde anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmayı oluşturan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde; başlangıç empirik tedavide hepatik ve renal fonksiyonlara göre doz modifikasyonları yapılarak, piperasilin/tazobaktam (4.5 g/ 6 saat IV), sefoperazon-sulbaktam (2 g/ 12 saat IV), imipenem (500 mg/ 6 saat IV)veya meropenem (2 g / 8 saat IV) ile monoterapi ve ya bunlardan birinin siprofloksasin (800 mg/ gün IV) kombinasyonun verildiği saptandı. Ateşin devam etmesi durumunda 3-5. günlerde tedaviye empirik antifungal eklendiği tespit edildi. Kültür pozitifliği olan hastalarda antimikrobiyal tedavinin etken patojene göre tekrar düzenlendiği belirlendi. Glikopeptid

tedavisinin ise hastanın kültür sonuçları, kliniği, kateter infeksiyonu gibi parametrelere göre mevcut empirik tedaviye eklenmiş olduğu saptandı. Tedaviye eklenen aminoglikozid ve antiviral ajanlar dökümanete edildi.

Ataklar esnasında antibiyotik modifikasyonu yapıldı ise hangi nedenle yapıldığı ve hangi ilaca geçildiği tespit edildi.

FEN ataklarında infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ), klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (FUO) olarak kategorize edildi.

Hastaların demografik özellikleri, toplam takip süreleri, nötropenik takip süreleri, nozokomiyal infeksiyon oranları incelendi. Hastalarda antibiyotik profilaksi ile FEN arasındaki ilişki araştırıldı. FEN ataklarında komobiditenin mortaliteye etkisi de incelendi. FEN ile ilişkili mortalite oranlarımız ve bunların diğer parametreler ile olan ilişkisi incelendi.

Ataklardaki *Granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) kullanımı belirlendi. Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenlerimiz ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenlerimiz sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması ki-kare analizi ile nicel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi ile test edildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 64'ü erkek (%55.0), 51'i kadın (%45.0) olmak üzere toplam 115 hematolojik kanser hastası alındı. Hastaların yaş ortalaması 50.96 yıl (SD±17.323) (19-81) olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortalaması 49.05 yıl (SD±18.210) (19-81), erkek hastaların yaş ortalaması ise 52.48 yıl (SD±16.569) (20-81) olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 14.8 ay (SD±8.870) (1-36) olarak hesaplandı. Hastaların karakteristik özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1** Olguların Demografik Özellikleri.

Parametre	Sayı
Hasta sayısı	115
Atak sayısı	250
Kadın/Erkek	51/64
Yaş ortalaması	50.96 yıl (SD±17,323)
Ortalama takip süresi	14.8 ay (SD±8,870)

**Tablo 4.2.** Olguların cinsiyete göre gruplara dağılımı ve yaş ortalamaları.

Cinsiyet	N	Ortalama yaş	SD±	Min	Max
Erkek	64	52.48	16.569	20	81
Kadın	51	49.05	18.210	19	81

Kadın hastalarda ortalama atak sayısı 2.10 (SD±1.330), erkeklerde 2.20 (SD±1.427) iken, tüm hastalarda ortalama atak sayısı 2.15 (SD±1,380) olarak bulundu. Cinsiyet ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.691). FEN atağı geçiren hastalarda ortalama hastanede yatış süresi 20.9 (SD±9,218) gün olarak bulundu. FEN ataklarında saptanan infeksiyonların %79.2'si (198 atak) nozokomiyal infeksiyon olarak değerlendirildi.

FEN ataklar sırasında 115 hastanın 17'sinin exitus olduğu saptandı. Exitus olan hastaların 12'si (%70.6) antibiyotiğe dirençli infeksiyon nedeni ile 4'ü (%23.5) hastalık progresyonu nedeni ile 1'i ise (%5.9) kemoterapi toksisitesi nedeniyle kaybedildi.

Tanılarına göre hastaların %54.8'i (63 hasta) AML, %19.1'i (22 hasta) ALL, %23.5'i (27 hasta) NHL ve %2.6'sı (3 hasta) Hodgkin Lenfoma olduğu saptandı.

Ataklar esnasında %56.4'ünde (141 atak) hastalığının remisyonda olduğu, %43.6'sında ise (109 atak) remisyonda olmadığı bulundu. AML hastalarının %52.7'si (76 atak) remisyonda, %47.3'i (68 atak) remisyonda değildi. ALL tanılı hastaların %65.0'i (39 atak) atak anında remisyonda, %45.0'i (21 atak) remisyonda değildi. NHL hastalarının %51.2'si (21 atak) atak sırasında remisyonda, %48.8'i (20 atak) remisyonda değildi. Hodgkin Lenfoma hastalarının tamamı (5 atak) remisyonda değildi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Tanılarına göre ataklar anında remisyon durumları

Tanı	Remisyon durumu	N	Yüzde
AML	Remisyonda	76	% 30.4
	Remisyonda değil	68	% 27.2
ALL	Remisyonda	39	% 15.6
	Remisyonda değil	21	% 8.4
NHL	Remisyonda	21	% 8.4
	Remisyonda değil	20	% 8.0
HL	Remisyonda	0	% 0
	Remisyonda değil	5	% 2.0
<b>Toplam</b>		<b>250</b>	<b>% 100</b>

AML hastalarına ait FEN atakların %32.6'sında (47 atak) hastalar remisyon induksiyonu, %52.8'i (76 atak) konsolidasyon ve %14.6'sı (21 atak) subcutan Ara-C, tedavisine bağlı geliştiği tespit edildi. ALL hastalarının FEN atakları %30.0'unda (18 atak) remisyon induksiyonu, %65.0'inde (39 atak) konsolidasyon tedavisi, %5.0'inde (3 atak) kurtarma tedavisine bağlı gelişti. NHL hastalarının %95.1'i birinci basamak tedavi, %4.9'u (2 atak) ikinci basamak tedavi; HL hastalarının ise %100'ünde (5 atak) birinci basamak tedavi aldığı dönemde geliştiği tespit edildi. Tanı ve aldıkları tedavilere göre hastaların dağılımı tablo 4.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** FEN Ataklarının Tanı ve Aldıkları Tedavilere Göre Dağılımı.

Tanı	Tedavi	Atak Sayısı	Yüzde
AML	Remisyon İndüksiyonu	47	% 18.8
	Konsolidasyon	76	% 30.4
	Subcutan Ara-C	21	% 8.4
ALL	Remisyon İndüksiyonu	18	% 7.2
	Konsolidasyon	39	% 15.6
	Kurtarma tedavisi	3	% 1.2
NHL	Birinci basamak tedavi	39	% 15.6
	İkinci basamak tedavi	2	% 0.8
HL	Birinci basamak tedavi	5	% 2.0
<b>Toplam</b>		<b>250</b>	<b>% 100.0</b>

FEN esnasında hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri ise tablo 4.5’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.5.** FEN Esnasında Hastaların Aldıkları Kemoterapi Rejimleri

Tedavi	Atak	Yüzde
3+7 standart remisyon inüksiyonu	41	%16.4
Azasitidin	1	%0.4
İdarubisin + ATRA ile inüksiyon	5	%2.0
Subcutan Ara-C	20	%8.0
Subcutan Ara-C + ATRA	1	%0.4
Yüksek doz Ara-C	62	%24.8
İdarubisin + ATRA ile konsolidasyon	11	%4.4
Mitoksantron + ATRA	3	%1.2
Hiper-CVAD A kolu ile inüksiyon	19	%7.6
Hiper-CVAD B kolu ile inüksiyon	40	%16.0
FLAG-İda	3	%1.2
CALGB 8811 inüksiyon protokolü	5	%2.0
CALGB 8811 erken intensifikasyon	4	%1.6
DHAP protokolü	1	%0.4
ICE protokolü	1	%0.4
Hiper-CVAD A kolu	3	%1.2
CHOP protokolü	4	%1.6
R-CHOP protokolü	21	%8.4
ABVD	3	%1.2
Stanford V	2	%0.8
<b>Toplam</b>	<b>250</b>	<b>%100.0</b>

AML hastalarında ortalama atak sayısı 2.28 (SD±1.507), ALL hastalarında ortalama atak sayısı 2.72 (SD±1.202), olarak bulundu. NHL hastalarında ortalama atak sayısı 1.51 (SD±0.935) iken Hodgkin lenfoma hastalarında ise ortalama atak sayısı 1.66 (SD±1.154) olarak bulundu. ALL ile AML tanılı hastalar arasında FEN atağı geçirme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.691). AML ile NHL hastaları karşılaştırıldığında AML hastalarında anlamlı derecede daha sık FEN atağı geçirme riski saptandı (p=0.015). ALL ile NHL arasında yine anlamlı derecede farklılık bulundu (p<0.001).

Olguların aldıkları tedavilere göre ataklar incelendiğinde %33.2'si (83 atak) indüksiyon tedavisi, %8.4'ü (21 atak) AML'de subcutan Ara-C, %54.4'ü (136 atak) konsolidasyon tedavisi ve %2.4'ü (6 atak) kurtarma tedavi protokollerini aldığı görüldü. Ortalama nötropeni süresi, hastaların tanıları dikkate alınmaksızın incelendiğinde indüksiyon tedavisi alanlarda (1. grup) 20.8 gün (SD±10.256), konsolidasyon tedavisi alanlarda (2. grup) 12.0 gün (SD±6.126), AML'de subcutan Ara-C alanlarda (3. grup) 20.1 gün (SD±7.897), kurtarma tedavisi alanlarda (4. grup) 13.6 gün (SD±5.425) olarak saptandı. Bu gruplar arasındaki nötropenik geçen gün süresi açısından Grup 1. ile Grup 2. arasında ve Grup 1. ile Grup 4. arasında anlamlı derecede fark olduğu görüldü (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Tedavi Gruplarına Göre Nötropenik Geçen Sürenin Karşılaştırılması

Gruplar	Nötropenik süre (gün)	p değeri
Grup 1 – 2	20.8±10.256 vs. 12.0±6.126	< 0.001
Grup 1 – 3	20.8±10.256 vs. 20.1±7.897	0.444
Grup 1 – 4	20.8±10.256 vs. 13.6±5.425	< 0.001
Grup 2 – 3	12.0±6.126 vs. 20.1±7.897	0.192
Grup 2 – 4	12.0±6.126 vs. 13.6±5.425	0.646
Grup 3 – 4	20.1±7.897 vs. 13.6±5.425	0.074

Remisyon durumu, tanı ve tedavilerine göre hastalar gruplandırıldığında AML'de remisyon indüksiyon tedavisi alan gruptakilerin diğer gruplardaki hastalara göre anlamlı derecede daha uzun süre nötropenik seyrettiği saptandı (p<0.001). Tanılara göre verilen tedaviler ile nötropenik geçen süreler tablo 4.7'de incelenmiştir.

**Tablo 4.7.** Tanılara Göre Verilen Tedaviler İle Nötropenik Geçen Süre Arasındaki İlişki.

Tedavi		Tanı	Nötropenik geçen süre (gün)
<b>Remisyonda hastalar</b>	Konsolidasyon	AML	14.3 (SD±6.032)
		ALL	10.2 (SD±5.144)
<b>Remisyonda olmayan hastalar</b>	Remisyon indüksiyonu	AML	25.2 (SD±6.142)
		AML'de subcutan Ara- C	20.1 (SD±7.897)
		ALL	21.7 (SD±9.112)
	Kurtarma tedavisi	NHL	8.4 (SD±7.928)
		HL	5.8 (SD±2.562)
		ALL	16.6 (SD±4.725)
<b>Tüm hastalar</b>		NHL	12 (SD±4.242)
			15,5 (SD±8.776)

250 FEN atağının %32.8'i (82 atak) MTİ, %31.6'sı (79 atak) KTİ ve %35.6'sı (89 atak) FÜO olarak kategorize edildi. MTİ olarak kategorize edilen atakların %56.1'i (46 atak) AML, %30.5'i (25 atak) ALL, %13.4'ü (11 atak) NHL tanılı hastalarda tespit edildi. KTİ olarak kategorize edilen atakların %58.2'si (46 atak) AML, %17.7'si (14 atak) ALL, %19'u (15 atak) NHL, %5.1'i (4 atak) HL tanılı hastalarda saptandı. FÜO olarak kategorize edilen atakların %58.4'ü (52 atak) AML, %23.6'sı (21 atak) ALL, %16.9'u (15 atak) NHL, %1.1'i (1 atak) Hodgkin Lenfoma hastalarında tespit edildi. Tanılarına göre FEN ataklarının dağılımı tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Tanılarına Göre FEN Ataklarının Dağılımı.

FEN atak kategorisi	Tanı	Atak sayısı	Yüzde
FUO	AML	52	%58.4
	ALL	21	%23.6
	NHL	15	%16.9
	HL	1	%1.1
<b>Ara toplam</b>		89	%100
KTİ	AML	46	%58.2
	ALL	14	%17.7
	NHL	15	%19
	HL	4	%5.1
<b>Ara toplam</b>		79	%100
MTİ	AML	46	%56.1
	ALL	25	%30.5
	NHL	11	%13.4
<b>Ara toplam</b>		82	%100
<b>Toplam</b>		250	

Çalışmamızda 250 FEN atağının %31.2'sinde (78 atak) etken patojen bakteri, %0.4'ünde (1 atak) ise etken parazit (*E. histolytica*), %1.2'sinde (3 atak) etken fungal ajan izole edildi. İzole edilen patojen bakterilerin %21.8'ini (17 atak) gram-pozitif, %78.2'sini (61 atak) gram-negatif bakterilerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-pozitiflerden *Enterococcus spp.*, gram-negatif etkenlerden ise *E. coli* izole edildi.

FEN ataklarının %18.0'inde (45 atak) kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edilirken (bakteriyemi), atakların %82.0'inde (205 atak) ise izole edilmediği saptandı. Kan kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %77.8'ini gram-negatif bakteriler, %22.2'sini gram-pozitif bakteriler ve %4.5'ini ise fungal mikroorganizmaların oluşturduğu tespit edildi. Kan kültürlerinden izole edilen patojenlerin %33.3'ünü (15 atak) *E. coli*, %4.5'ini (2 atak) *S. aureus*, %2.2'sini (1 atak) *MRSA*, %15.6'ünü (7 atak) *K. pneumonia*, %20'sini (9 atak) *P. aeruginosa*, %4.6'sını (2 atak) *Candida spp.*, %11.6'sını (5 atak) *Enterococcus spp.*, %2.2'sini (1 atak) *Metisiline rezistans koagülaz negatif Staphylococcus spp.*, %2.2'sini (1 atak) *Acinetobacter*

*baumannii*, %2.2'sini (1 atak) *Streptococcus spp.* ve %2.2'sini (1 atak) *P.mirabilis*'in oluşturduğu saptandı.

Dirençli infeksiyon nedeni ile mortal seyreden ataklarda (12 atak) bakteriyemi oranı %41.6 (5 atak) olarak tespit edildi. Diğer ataklarda ise bakteriyemi oranını %16.8 olarak saptandı. Bu iki oran arasında anlamlı derecede fark tespit edildi ( $p=0.01$ ). Gram-pozitif bakteriyemi saptanan atakların %20.0'si (2 atak), gram-negatif bakteriyemi saptanan atakların %6.5'i (2 atak), kan kültüründe fungal etken üremesi saptanan atakların %50'si (1 atak) mortal seyretti. Ataklarda kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar tablo 4.9'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Kan Kültüründe İzole Edilen Mikroorganizmalar.

<b>Etken</b>	<b>N</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Gram-pozitif</b>		
<i>S. aureus</i>	2	%4.5
<i>MRSA</i>	1	%2.2
<i>Enterococcus spp.</i>	5	%11.1
<i>Streptococcus spp.</i>	1	%2.2
<i>Metisiline rezistans koagülaz negatif Staphylococcus</i>	1	%2.2
<b>Toplam</b>	<b>10</b>	<b>%22.2</b>
<b>Gram-negatif</b>		
<i>E.coli</i>	15	%33.3
<i>K. pneumoniae</i>	7	%15.6
<i>P. aeruginosa</i>	9	%20.0
<i>P.mirabilis</i>	1	%2.2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	%2.2
<b>Toplam</b>	<b>31</b>	<b>%77.8</b>
<i>Candida spp.</i>	2	%4.5
<b>Genel Toplam</b>	<b>45</b>	<b>%100</b>

İdrar kültüründe %91.2 (227 atak) üreme saptanmazken %8.8'inde (23 atak) üreme tespit edildi. Üremelerin %65.3'ünü (15 atak) *E. coli*, %22.8'ini (5 atak) *K. pneumoniae*, %4.3'ünü (1 atak) *Enterococcus spp.*, %4.3'ünü (1 atak) *P. aeruginosa* ve

%4.3'ünü (1 atak) *Acinetobacter Baumannii*'nin oluşturduğu saptandı. Etkenlerin %95.7'si gram-negatif, %4.3'ü (1 atak) gram-pozitif olarak bulundu (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** İdrar Kültüründe Saptanan Etkenlerin Dağılımı.

Etken	N	Yüzde
<i>E. coli</i>	15	% 65.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	% 21.8
<i>Enterococcus spp.</i>	1	% 4.3
<i>P. aeruginosa</i>	1	% 4.3
<i>Acinetobacter Baumanii</i>	1	% 4.3
<b>Toplam</b>	<b>23</b>	<b>% 100</b>

Diğer kültürler değerlendirildiğinde; 4 atakta balgam kültüründe, 4 atakta apse kültüründe, 3 atakta kateter ucu kültüründe, 1 atakta boğaz kültüründe, 1 atakta da yara kültüründe, üreme saptanmıştır. Balgam kültürlerinin 2'sinde *K. pneumoniae*, 1'inde *Acinetobacter baumannii*, 1'inde *Candida spp.* üremesi olduğu saptandı. Kateter ucu kültürlerinin 2'sinde *E. coli*, 1'inde koagülaz negatif streptococcus (KNS) üremesi olduğu saptandı. Boğaz kültürlerinden 1'inde *S. pneumoniae* üremesi olduğu saptandı. Bir yara kültüründe ise *E. coli* üremesi olduğu saptandı. Apsel kültürlerinin 2'sinde *metisiline* rezistan koagülaz negatif staphylococcus (MRKNS), 1'inde KNS, 1'inde ise *P.aeruginosa* üremesi saptandı. Kan kültüründe üreme saptanan 2 atakta balgam kültüründe de üreme saptandı.

MTİ olarak kategorize edilmiş atakların %60.1 (50 atak) infeksiyon odakları tanımlanabilmişken, %39.9'unda (32 atak) infeksiyon odağı tanımlanamamıştı. Bu tanımlanan atakların %36.0'sında (18 atak) pnömoni, %8.0'inde (4 atak) GİS infeksiyonu, %4.0'ünde (2 atak) üst solunum yolu infeksiyonu, %10.0'unda (5 atak) perianal infeksiyon, %10.0'unda (5 atak) üriner sistem infeksiyonu, %2.0'sinde (1 atak) diş absesi, %6.0'sında (3 atak) kateter infeksiyonu, %6.0'sında (3 atak) cilt infeksiyonu, %4.0'ünde (2 atak) üst solunum yolu infeksiyonu + üriner sistem infeksiyonu, %2.0'inde (1 atak) sinüzit, saptanmıştır. %2.0'sinde (1 atak) yumuşak doku infeksiyonu, %2.0'sinde (1 atak) gastrointestinal sistem + üriner sistem

infeksiyonu, %8.0'inde (4 atak) diğer infeksiyonlar saptanmıştı. MTİ olarak kategorize edilmiş ataklarda tanımlanabilmiş infeksiyon odakları tablo 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyonlarda Odaklarının Dağılımı

Tanı	Sayı	Yüzde
Pnömoni	18	% 36.0
Gastrointestinal sistem	4	% 8.0
Perianal	5	% 10.0
ÜSYE	2	% 4.0
Diş absesi	1	% 2.0
Üriner sistem infeksiyonu	5	% 1.0
ÜSYE + üriner sistem infeksiyonu	2	% 4.0
Sinüzit	1	% 2.0
Katater	3	% 6.0
Cilt infeksiyonu	3	% 6.0
Yumuşak doku	1	% 2.0
GİS + üriner sistem infeksiyonu	1	% 2.0
Diğer	4	% 8.0
<b>Toplam</b>	<b>50</b>	<b>% 100.0</b>

Tüm FEN ataklarının %26.0'sında (65 atak) hastaların antibiyotik profilaksisi aldıkları belirlendi. Profilakside tüm vakaların (%100) bir kinolon grubu antibiyotik olan levofloksasin kullanıldığı tespit edildi. Hastalar belirtilen ilacı 500 mg/gün dozunda ve ortalama 10.9 gün (SD±5.050) kullandıkları saptandı. Kültürlerde üreme saptanan atakların %31.3'ünde (26 atak) olgular antibiyotik profilaksisi almıştı. Kültürde üreme sonuçlarına göre profilaksi verilen ataklar (%26.2) ile verilmeyen ataklar (%24.3) arasında gram-negatif infeksiyon ajanlarının sıklığı açısından fark saptanmadı (p=0.561). Tablo 4.12'de profilaksi alan olgulardaki infeksiyon ajanlarının dağılımı verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Profilaksi Alan Olgularda Mikrobiyolojik Ajanların Dağılımı

Ajan	Profilaksi		Toplam
	Alan (65 atak)	Almayan (185 atak)	
Gram pozitif bakteri	8	10	18
Gram negatif bakteri	17	45	62
Mantar	1	2	3
<b>Toplam</b>	<b>26</b>	<b>57</b>	<b>83</b>

KTİ tespit edilmiş 79 FEN atağından %54.4'ünde (43 atak) pnömoni, %7.6'sında (6 atak) GİS sistem infeksiyonu, %6.3'ünde (5 atak) üst solunum yolu infeksiyonu, %7.6'sında (6 atak) perianal infeksiyon, %5.0'ünde (4 atak) üriner sistem infeksiyonu (sistit, üretrit, pyelonefrit, v.s.), %5.0'inde (4 atak) cilt infeksiyonları, %1.3 (1 atakta) otit, %2.5'sinde (2 atak) diş absesi, %1.3'sinde (1 atak) üst solunum yolu infeksiyonu + üriner sistem infeksiyonu, %1.3'inde (1 atak) sinüzit, %6.4'inde (5 atak) kateter infeksiyonu, 1 atakta pnömoni + cilt infeksiyonu saptanmıştır. Klinik dökümanente infeksiyonlar ve görülme sıklıkları tablo 4.13'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.13.** Klinik Tanımlanmış İnfeksiyon Kategorisindeki Hastaların İnfeksiyon Odakları

Tanı	Sayı	Yüzde
Pnömoni	43	% 54.4
Gastrointestinal sistem	6	% 7.6
Diş absesi	2	% 2.5
Perianal infeksiyon	6	% 7.6
Üst solunum yolu infeksiyonu ÜSYE	5	% 6.3
Üriner sistem infeksiyonu	4	% 5.0
Cilt infeksiyonu	4	% 5.0
Katater	5	% 6.4
ÜSYE + üriner sistemi	1	% 1.3
Sinüzit	1	% 1.3
Otit	1	% 1.3
Pnömoni+ cilt	1	% 1.3
<b>Toplam</b>	<b>79</b>	<b>% 100.0</b>

KTİ olarak kategorize edilmiş olgulardan FEN atakları sırasında antibiyotik profilaksisi kullananlar ile kullanmayan olgular incelendi. Bu iki grupta infeksiyon odakları karşılaştırıldığında akciğer en sık odak olarak bulundu; pnömoni sıklığı profilaksi alan ve almayan gruplarda sırası ile %41.7 ve %49.5 idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (p=0.121). Perianal ve üriner sistem infeksiyonlarını profilaktik antibiyotik alan grupta almayanlara göre daha az olarak tespit edildi. (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Profilaktik Antibiyotik Kullanımına Göre İnfeksiyon Odakları.

İnfeksiyon odağı	Atak		Toplam
	Profilaksi kullanılan	Profilaksi kullanılmaya n	
Pnömoni	15 (%41.6)	46 (%49.5)	61 (%47.3)
Gastrointestinal sistem	2 (%5.6)	8 (%8.9)	10 (%7.8)
Perianal	2 (%5.6)	9 (%9.7)	11 (%8.5)
ÜSYE	3 (%8.3)	4 (%4.3)	7 (%5.4)
Diş absesi	1 (%2.8)	2 (%1.1)	3 (%2.3)
Üriner sistem infeksiyonu	1 (%2.8)	8 (%8.9)	9 (%7.0)
ÜSYE + üriner sistem infeksiyon	1 (%2.8)	2 (%2.2)	3 (%2.3)
Sinüzit	1 (%2.8)	1 (%1.1)	2 (%1.6)
Katater	5 (%13.8)	3 (%3.3)	8 (%6.2)
Cilt infeksiyonu	2 (%5.6)	5 (%5.5)	7 (%5.4)
Yumuşak doku	- (%0)	1 (%1.1)	1 (%0.8)
Gastrointestinal sistem + üriner sistem infeksiyonu	- (%0)	1 (%1.1)	1 (%0.8)
Diğer	3 (%8.3)	2 (%2.2)	5 (%3.8)
Pnömoni+cilt	-	1 (%1.1)	1 (%0.8)
<b>Toplam</b>	<b>36 (%100)</b>	<b>93 (%100)</b>	<b>129 (%100)</b>

FEN atağı sırasında exitus olan hastaların %53'ünde (9 hasta) empirik tedavisinde kombine tedaviler, %47'sinde ise (8 hasta) monoterapinin kullanıldığı tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.576$ ). Yaşayan hastalarda ise empirik tedavide monoterapi kullanılma oranı %54 (126 atak), kombine tedavi kullanma oranı ise % 46 (107 atak) olarak bulundu. (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Empirik Monoterapi/Kombine Tedavi Seçeneklerinin Mortalite Üzerine Etkisi

	Ataklar		Toplam	p
	Exitus	Yaşayan		
Monoterapi	8	126	134	0.576
Kombine antibiyoterapi	9	107	116	
<b>Toplam</b>	17	233	250	

FEN ataklarının %3.2'sinde (8 atak) empirik antibiyotik tedavisine aminoglikozid eklendiği belirlendi. Kullanılan aminoglikozidlerin tümü (%100) amikasin idi. Aminoglikozid kullanımı ortalama 6.62 gün ( $SD\pm 3,889$ ) olarak saptandı. Aminoglikozid eklenen FEN ataklarının %37.5 (3 atak) FUO, %62.5 (5 atak) atak MTİ olarak kategorize edilmişti. MTİ olarak tanımlanan atakların 4'ünde kan kültüründe, birinde ise idrar kültüründe üreme tespit edildi. Kan kültürlerinin birinde *Enterococcus spp.*, birinde *Candida spp.*, birinde *S. aureus*, birinde *E. coli* üremesi saptandı. Atakların birinde ise idrar kültüründe *P. aeruginosa* izole edildi. Aminoglikozid kullanılan ataklarda ateşli geçen gün sayısı 5.87 gün ( $SD\pm 4.969$ ) olarak bulundu. Aminoglikozid kullanılan toplam 8 ataktan birinde hasta exitus oldu. Bu hastada exitus nedeninin dirençli infeksiyon olduğu tespit edildi.

FEN ataklarının %17.2'sinde (43 atak) anti gram-pozitif etkinliğe sahip glikopeptid ya da lipopeptid grubu bir antibiyotiğin tedaviye eklendiği tespit edildi. Bu atakların %14.0'ünde (6 atak) vankomisin, %18.6'sında (8 atak) linezolid, %20.9'unda (9 atak) daptomisin, %46.5'inde (20 atak) teikoplanin kullanıldığı saptandı. Bu grupta kullanılan antibiyotiklerin ortalama kullanım süresi 9.9 gün ( $SD\pm 6,321$ ) olarak bulundu. Bu gruptaki atakların % 27.9'u (12 atak) FUO, %32.6'sı (14 atak) KTİ, %39.5'i (17 atak) ise MTİ olarak kategorize edilmişti. MTİ olarak kategorize edilen atakların %52.9'unda (9 atak) kan kültür pozitifliği saptandı. Kan kültüründe 5 atakta *E. coli*, 3

atakta *Enterococcus spp.* ve 1 atakta *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Kan kültürü dışında 3 atakta idrar kültüründe *E. coli*, bir atakta boğaz kültüründe *S. pneumoniae* üremesi, bir atakta katater ucu kültüründe *KNS* üremesi, bir atakta apse kültüründe *Metisiline resistan KNS üremesi*, bir atakta balgam kültüründe *Candida spp.* üremesi, bir atakta ise kan ve balgam kültüründe eş zamanlı *K. pneumoniae* üremesi saptandı (Tablo 4.16). Bu atakların %13.9'u (6 atak) antibiyotiğe dirençli infeksiyon nedeni ile exitus oldu.

**Tablo 4.16.** Anti Gram-Pozitif Antibiyotik Kullanılan MTİ Ataklarında Kültür Sonuçları

Mikroorganizma	N	Yüzde
<b>Gram pozitif</b>		
<i>Enterococcus spp</i>	3	% 17.6
<i>S. pneumonia</i>	1	% 5.9
<i>KNS</i>	1	% 5.9
<i>MRKNS</i>	1	% 5.9
Ara toplam	6	% 35.3
<b>Gram negatif</b>		
<i>E.coli</i>	8	% 47.0
<i>P. aeruginosa</i>	1	% 5.9
<i>K. pneumonia</i>	1	% 5.9
Ara toplam	10	% 58.8
<i>Candida spp.</i>	1	% 5.9
<b>Toplam</b>	<b>17</b>	<b>% 100</b>

Tüm FEN ataklarının %6.0'sında (15 atak) antiviral ilaçların tedaviye eklendiği tespit edildi. Bu atakların %33.3'ü (5 atak) FÜO, %40,0'ı (6 atak) KTİ ve %26.7'si (4 atak) MTİ olarak kategorize edilmişti. MTİ olarak kategorize edilen atakların 3 tanesinde kan kültüründe üreme saptanmış olup bunların 2'sinde etken patojen *Enterococcus spp.*, birinde ise *Streptococcus spp.* idi. Bir atakta ise katater ucu kültüründe *E. coli* ürediği saptandı. Antiviral başlanan atakların birinde hasta, antibiyotiğe dirençli infeksiyon nedeni ile exitus oldu.

Atakların %33.6'sında (84 atak) antifungal tedavinin eklendiği saptandı. Bu atakların %27.4'ü (23 atak) FÜO, %40.4'ü (34 atak) KTİ, %32.2'si (27 atak) MTİ

olarak kategorize edilmişti. MTİ olarak kategorize edilen atakların 6'sında kan kültüründe *E.coli*, 2 atakta kan kültüründe *K. pneumoniae*, 2 atakta kan kültüründe *Enterococcus spp.*, bir atakta kan kültüründe *Candida spp.*, bir atakta kan kültüründe *P. aeruginosa*, bir atakta kan kültüründe *metisiline rezistan KNS* üremesi tespit edildi. İki atakta ise eş zamanlı gönderilen kan ve balgam kültürlerinde *K. pneumoniae* üredi. İki katater ucu kültürünün birinde *KNS*, birinde ise *E.coli* üremesi tespit edildi. Dört idrar kültür üremesinin 3'ünde *E.coli*, diğerinde ise *P.aeruginosa* saptandı. İki atağın birinde apse kültüründe *KNS* üremesi, diğerinde ise *metisiline rezistan KNS* üremesi tespit edildi. Bir atakta yara sürüntüsünden alınan kültürde *E.coli*, bir atakta ise balgam kültüründe *A. baumannii* üremesi tespit edildi (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Antifungal Kullanılan MTİ Olarak Kategorize Edilmiş FEN Ataklarında İzole Edilen Mikroorganizmalar

Mikroorganizma	N	Yüzde
<b>Gram pozitif</b>		
<i>Enterococcus spp</i>	2	%7.4
<i>S. pneumonia</i>	4	%14.8
<i>KNS</i>	2	%7.4
<i>MRKNS</i>	2	%7.4
Ara toplam	10	%37.0
<b>Gram negatif</b>		
<i>E.coli</i>	11	%40.7
<i>A.baumannii</i>	1	%3.7
<i>P. aeruginosa</i>	2	%7.4
<i>K. pneumonia</i>	2	%7.4
Ara toplam	16	%59.3
<b>Fungal etkenler</b>		
<i>Candida spp.</i>	1	%3.7
<b>Toplam</b>	<b>27</b>	<b>%100</b>

Toplam 250 FEN atağının %30.4'ünde (76 atak) empirik olarak başlanan antibiyotik tedavisinin modifiye edildiği saptandı. Modifikasyon nedenleri olarak; (I)

atakların %39.5'inde (30 atak) ateşin devam etmesi, (II) %25.0'inde (19 atak) kültürde dirençli patojen saptanması, (III) %15.8'sinde (12 atak) klinik yanıt olmaması, (IV) %11.8'inde (9 atak) vital bulgularda kötüleşmesi, (V) %2.6'sinde (2 atak) yan etki ve (VI) %5.3'ünde (4 atak) diğer nedenlerle antibiyotik modifikasyonu yapıldığı tespit edildi. Antibiyotik modifikasyonu yapılan ataklarda mortalite %15.8 (12 atak) iken, modifikasyon yapılmayanlarda %2.9 (5 atak) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.02). Antibiyotik modifikasyon nedenleri tablo 4.18'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.18.** FEN ataklarında Antibiyotik Modifikasyon Nedenleri

Antibiyotik Modifikasyon Nedeni	Atak	Yüzde
Ateş persistansı	30	%39.5
Dirençli patojen	19	%25.0
Klinik yanıt olmaması	12	%15.8
Vital bulgularda kötüleşme	9	%11.8
Yan etki	2	%2.6
Diğer	4	%5.3
<b>Toplam</b>	<b>76</b>	<b>%100</b>

Exitus olan 17 hastanın 11'inde (%64.7) empirik antibiyotiği modifiye edildiği, 6'sında (%35.3) ise edilmediği tespit edilmiştir. FEN ataklarında exitus olan ve olmayan hastaların antibiyotik modifikasyon nedenleri tablo 4.19'da özetlenmiştir.

**Tablo 4.19.** Mortalite Durumuna Göre FEN Ataklarında Antibiyotik Modifikasyonu Nedenlerinin karşılaştırılması.

Antibiyotik modifikasyon nedeni	Ataklar		Toplam	Yüzde
	Exitus	Yaşayan		
Vital bulgularda kötüleşme	5	7	9	%11.8
Yan etki	-	2	2	%2.6
Ateş persistansı	2	28	30	%39.5
Dirençli patojen	2	17	19	%25.0
Klinik yanıt olmaması	2	10	12	%15.8
Diğer	-	4	4	%5.3
<b>Toplam</b>	<b>11</b>	<b>65</b>	<b>76</b>	<b>%100</b>

FEN ataklarının %42.4'ünde (106 atak) G-CSF kullanıldığı saptandı. Hastaların tümünde G-CSF olarak filgrastim kullanıldı. G-CSF'nin %80.2'sinde (85 atak) 5

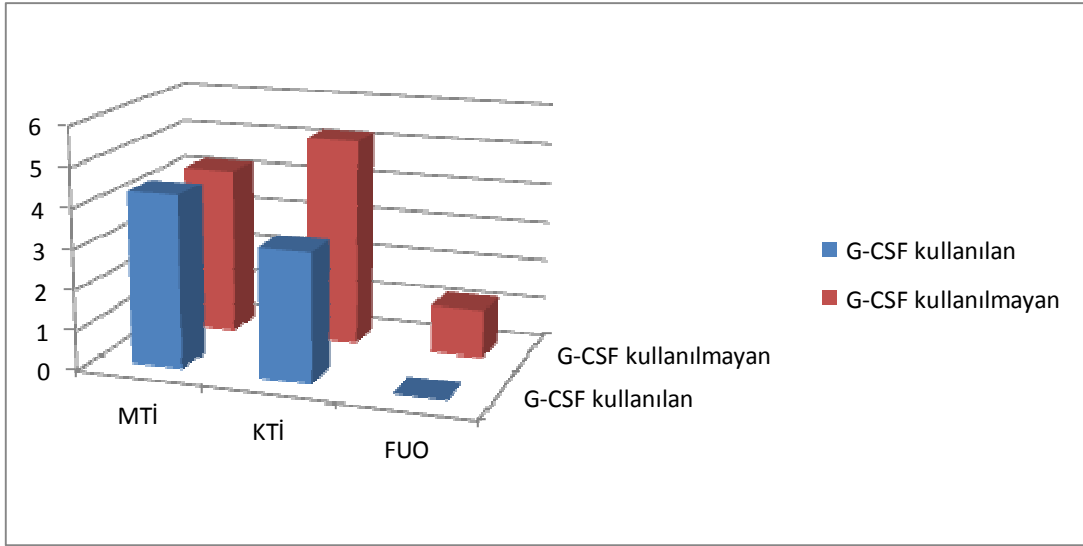
mcg/kg/gün, %19.8'inde (21 atak) 10 mcg/kg/gün dozunda kullanıldığı tespit edildi. G-CSF kullanılan atakların %60.4'ünün (64 hasta) indüksiyon tedavisi, %33.0'ünün (35 atak) konsolidasyon tedavisi, %4.7'sinin (5 atak) kurtarma tedavisi ve %1.9'unda ise subcutan Ara-C (2 atak) aldığı saptandı. Exitus olan 17 hastanın 10'unda (%58.8) FEN ataklarında G-CSF kullandığı tespit edildi. Exitus olan bu hastaların FEN ataklarındaki infeksiyonlar 5'inde (%50.0) MTİ, diğer 5'inde de (%50.0) KTİ olarak kategorize edildi. G-CSF kullanan FUO ataklarının hiçbirisi exitus saptanmadı. G-CSF kullanılan hastalarda mortalite %9.4 (10 atak) iken kullanılmayanlarda %4.8 (7 atak). G-CSF kullanılan FEN atakları ile kullanılmayan ataklarda mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.155). FEN ataklarının kategorilerine göre G-CSF kullanımının dağılımı tablo 4.20'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.20.** FEN Atakları Kategorilerine Göre G-CSF Kullanımının Dağılımı

FEN kategorisi	Filgrastim (G-CSF)		Toplam	%
	Almayanlar	Alanlar		
MTİ	43	39	82	32.8
KTİ	47	32	79	31.6
FUO	54	35	89	35.6
<b>Toplam</b>	<b>144</b>	<b>106</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

MTİ olarak kategorize edilmiş 82 FEN atağında 8 hastanın exitus olduğu tespit edildi. Bu 8 hastanın 4'ünde (%50.0) G-CSF kullanıldığı diğer 4'ünde (%50.0) ise kullanılmadığı görüldü. KTİ olarak kategorize edilmiş 79 FEN atağında 8 hastanın exitus olduğu tespit edildi. Bu 8 hastanın 5'inde (%62.5) G-CSF kullanıldığı diğer 3'ünde (%37.5) ise kullanılmadığı görüldü. FUO olarak kategorize edilmiş 89 FEN atağında exitus olan 1 hastada ise G-CSF kullanılmamıştı (Şekil 4.1).

**Şekil 4.1.** Mortal Seyreden Ataklarda G-CSF Kullanım Dağılımı



Exitus olan hastalarda MTİ ile KTİ görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.338$ ). Exitus olan hastalarda KTİ ile FUO görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ). Exitus olan hastalarda MTİ ile FUO görülmesi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ) (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** İnfeksiyon Kategorisi ve Exitus Arasındaki İlişki

FEN kategorisi	Atak	Exitus (N)	Exitus (Yüzde)
MTİ	82	8	%47
KTİ	79	8	%47
FUO	89	1	%6
<b>Toplam</b>	<b>250</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

MTİ nedeni ile exitus olan 8 hastanın kültür sonuçlarında %12.5'inde ( $n=1$ ) kan kültüründe *K. pneumonia*, %12.5'inde ( $n=1$ ) kan kültüründe *Acinetobacter baumannii*, %12.5'inde ( $n=1$ ) balgam kültüründe *Candida spp.*, %12.5'inde ( $n=1$ ) kan kültüründe *E. coli*, %25'inde ( $n=2$ ) kan kültüründe *metisiline rezistan KNS*, %12.5'inde ( $n=1$ ) boğaz kültüründe *P. aeruginosa* ürediği tespit edildi. KTİ olup mortal seyreden FEN

atakların tamamında (n=8) infeksiyon odağı olarak akciğer tespit edildi. Exitus olan hastaların %23.5'i (n=4)'ü hastalık progresyonu, %5.9'u (n=1) kemoterapi toksitesi %70.6'sı (n=12) ise antibiyotiklere dirençli infeksiyon nedeni ile kaybedilmişti. İnfeksiyon nedeni ile exitus olan 12 hastanın %50'si (n=6) MTİ ve %50'si (n=6) de KTİ olarak saptanırken FÜO'da bu oran % 0 olarak bulundu. Bu 12 hastanın %83.4 (n=10) akciğer infeksiyonu nedeni ile %8.3 (n=1) perianal infeksiyon %8.3 (n=1) üriner sistem infeksiyonu nedeni ile kaybedilmişti. Exitus olan ve MTİ olarak değerlendirilen 6 FEN atağının 2'sinde *E. coli*, 2'sinde *MRKNS*, birinde *K. pneumonia* ve birinde de *Candida spp.* tespit edildi.

Çalışmamızda tüm ataklar için ortalama nütropeni süresi 15.8 gün (SD±9.095), MTİ'de 15.5 gün (SD±8.396), KTİ'de 17.9 gün (SD±10.170) ve FÜO'da ise 14.5 gün (SD±8.331) olarak bulundu. MTİ ile KTİ atakları arasında nütropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.014). KTİ ile FÜO atakları arasında nütropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.005), MTİ ile FÜO atakları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.682) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** İnfeksiyon Kategorisi ile Nütropeni Süresi Arasındaki İlişki

Ateş etiolojisi	Nütropeni süresi (gün)
MTİ	15.463 (SD±8.396)
KTİ	17.858 (SD±10.170)
FÜO	14.494 (SD±8.331)

FEN ataklarında monoterapi uygulananlarda ortalama nütropeni süresi 14.9 gün (SD±8.792) iken kombinasyon tedavisi kullananlarda bu süre 16.9 gün (SD±9,277) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.079). Antifungal kullanılan ataklarda ortalama nütropeni süresi 21.0 gün (SD±9.158) antifungal kullanılmayan ataklara 13.2 gün (SD±7.798) göre anlamlı olarak uzun saptandı (p<0.001). Aminoglikozid kullanılan ataklarda ortalama nütropeni süresi 16.6 gün, (SD±9.620) aminoglikozid kullanılmayan ataklara 15.8 gün (SD±9,041) göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.829). Glikopeptid kullanılan ataklarda ortalama nütropeni süresi 21.3 gün (SD±8.271) glikopeptid kullanılmayan ataklara 14,7

gün (SD±8.785) göre anlamlı olarak uzun saptandı (p<0.001). Antimikrobiyal tedavi ile nötropeni süreleri tablo 4.23’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.23.** Antimikrobiyal Terapi İle Nötropeni Sürelerinin Değerlendirilmesi

Ataklar	Nötropeni süresi ± SD (gün)	p
Monoterapi kullanılan	14.90 gün (SD±8.792)	0.079
Kombine tedavi kullanılan	16.90 gün (SD±9.277)	
Antifungal kullanılan	21.04 gün (SD±9.158)	<0.001
Antifungal kullanılmayan	13.23 gün (SD±7.798)	
Aminoglikozid kullanılan	16.62 gün, (SD±9.620)	0.829
Aminoglikozid kullanılmayan	15.80 gün (SD±9.041)	
Glikopeptid kullanılan	21.34 gün (SD±8.271)	<0.001
Glikopeptid kullanılmayan	14.68 gün (SD±8.785)	

Çalışmamızda FEN ataklarında mortalite atak başına %6.8 olarak tespit edildi. Exitus olan hastalarda ortalama nötropeni süresi 21.2 (SD±9.608) gün iken, ex olmayan hastalarda bu süre 15.4 (SD±8.891) gün bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013). Exitus olan 17 hastanın %53’ünde (n=9) indüksiyon tedavisi, %23’ünün (n=4) konsolidasyon tedavisi, %12’sinin (n=2) kurtarma tedavisi, %12’sinin (n=2) AML’de subcutan Ara-C tedavisi aldığı saptandı. FEN atakları sırasında exitus olan 17 hastanın 7’si AML, 8’i ALL ve 2’si NHL hastası olduğu saptandı. Tanısına göre exitus olan hastaların dağılımı tablo 4.23’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.24.** Tanısına Göre Exitus Olan Hastaların Dağılımı.

Tanı	N	Yüzde
AML	7	%41.1
ALL	8	%47.1
NHL	2	%11.8
HL	0	%0.0
<b>Toplam</b>	<b>17</b>	<b>%100.0</b>

FEN ataklarının 167’inde (%67) komorbidite tespit edilirken, 83’ünde (%33) tespit edilmedi. En sık tespit edilen komorbidite durumu diabetes mellitus olarak

saptandı. Ataklardaki komorbidite durumu tablo 4.25’de verilmiştir. Exitus olan 17 hastanın 10’una komorbid durum eşlik ederken 7’sinin komorbiditesi bulunmamaktaydı. Komorbid durumu olmayıp exitus olan 7 hastadan biri remisyonda iken 6’sı remisyonda değildi. Komorbiditesi olup exitus olan 10 hastanın %30’u (n=3) remisyonda, %70’i (n=7) ise remisyonda değildi. Komorbidite ile exitus oranları arasında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 4.25.** FEN ataklarında Komorbid Durumu.

<b>Komorbid durum</b>	<b>Atak</b>	<b>Mortal seyreden atak</b>
Diyabetes mellitus	50	3
Daha önce kanser tedavisi almış olmak	26	1
Kronik renal yetmezlik	14	-
Morbid obezite	14	1
Konjestif kalp yetmezliği	2	1
Hipertansiyon + Koroner Arter Hastalığı	7	-
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	7	-
Hipertansiyon	6	1
Hepatit B	6	-
Diyabetes mellitus + Koroner Arter Hastalığı	5	-
Epilepsi	4	-
Diyabetes Mellitus + Obezite	4	-
Down sendromu	4	-
Diyabet mellitus + hipertansiyon	3	-
Diyabetes mellitus + Polinöropati	3	-
Sigara + Hipertansyon	3	-
Kronik atriyal fibrilasyon	2	-
Koroner arter hastalığı +böbrek yetmezliği	1	1
Hipertansiyon + Diyabetes Mellitus + Sigara	1	1
Koroner Arter Hastalığı+ Konjestif kalp Yetmezliği	1	1
Koroner arter hastalığı	1	-
Diyabetes mellitus + Kronik Böbrek	1	-

Yetmezliği		
Hipertansiyon + Sigara+ Konjestif Kalp		
Yetmezliği + Koroner Arter Hastalığı	1	-
Kronik karaciğer hastalığı	-	-
Alkol	-	-
Madde bağımlılığı	-	-
<i>Ara Toplam</i>	<i>167</i>	<i>10</i>
Komorbid durum yok	83	7
<b>Toplam</b>	<b>250</b>	<b>17</b>

## 5.TARTIŞMA

Destek tedavilerin artması hematolojik kanser hastalarında daha yoğun kemoterapötik rejimlerinin kullanımına olanak sağlamıştır. Buna bağlı olarak kanser tedavisinde önemli iyileşmeler sağlanmasına rağmen, infeksiyonlar halen önemli morbidite ve mortalite neden olmaya devam etmektedir (9). Özellikle hastaned koşullarında hematolojik kanser hastalarında daha dirençli mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlar görülebilmektedir. Yoğun kemoterapi alan hematolojik kanserli, özellikle akut lösemi hastalarında uzun süren nötropeniler fungal infeksiyonların riskini arttırmaktadır (103). Nötropenik hastalarda ateş her zaman infeksiyonu göstermemesine karşın bu dönemde ortaya çıkan infeksiyonun hemen hemen tek bulgusu da ateş olmaktadır. Mikrobiyolojik tanıda yaşanan güçlükler nedeni ile FEN ataklarının değerlendirilmesi zorluk gösterir (104). FEN’de infeksiyon hızla progresyon gösterebileceğinden hastaların acil tedaviye ihtiyacı vardır. Bu nedenle klinisyenin vakit geçirmeden empirik antibiyotik tedavisine başlaması gereklidir. Empirik tedavinin başarısı ise merkezin bakteriyel florasının bilinmesi ve antibiyotik direncinin ile yakından ilişkilidir (104). FEN ataklarının yönetilmesinde, hasta özelliklerini ve risk faktörlerini bilmek tedavi etkinliğini artırarak mortaliteyi azaltmak açısından önemli rol oynar (105).

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Erişkin Hematoloji kliniğinde akut lösemi ve lenfoma tanıları nedeniyle kemoterapi tedavisi alan ve kemoterapiye bağlı FEN gelişen hastalar alındı. Çalışmamızda FEN ataklarının multiparametrik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Hematolojik kanser hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni altta yatan malign hastalığın kendisinden çok gelişen infeksiyonlardır. Literatürde otopsi sonuçlarına göre akut lösemili olguların %50-80’inin ölüm nedeninin infeksiyon olduğu gösterilmiştir (54,55). Bizim çalışmamızda da değerlendirilen 250 FEN atağının 17’si mortal seyretti; exitus olan olguların %70.6’sında (n=12) ölüm nedeni, antibiyotik tedavisine dirençli infeksiyonlar olarak saptandı.

Hematolojik kanserli hastalarda infeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktör nötropenidir. Mutlak nötrofil sayısı 500/ $\mu$ L’ün altında infeksiyon oranı belirgin artmakta, 100/ $\mu$ L’ün altında ise infeksiyon hemen hemen tüm hastalarda ortaya çıkmaktadır (104,106,107). FEN hastalarında nötropeni süresi ile prognoz ilişkili olup 7 günden kısa süren nötropenilerde prognoz daha iyidir. Üç haftadan uzun süreli

nötropenik hastalarda bakteriyel veya fungal infeksiyon gelişme riski neredeyse %100'dür (108). Uzun süreli nötropenik ataklarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları görülmektedir. Çalışmamızda AML'de remisyon indüksiyon tedavisi alan gruptakilerin diğer gruplardaki hastalara göre anlamlı derecede daha uzun süre nötropenik seyrettiği saptandı ( $p<0.001$ ). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda mortal seyreden ataklarda nötropenik geçen gün sayısını ortalama 21.2 gün ( $SD\pm 9.608$ ); mortal seyretmeyen ataklarda ise 15.4 gün ( $SD\pm 8.891$ ) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.01$ ). Daha yoğun tedavilerin verildiği akut lösemi olgularında (AML ve ALL) geçirilen FEN atağı ortalamasını sırası ile 2.28 ve 2.72, lenfoma olgularında (Hodgkin ve NHL) ise 1.51 ve 1.66 olarak tespit ettik. Akut lösemide atak geçirme ortalaması lenfoma olgularına göre anlamlı derecede fazlaydı. Ayrıca Lenfoma hastalarının FEN ataklarının mortal seyretme riski %4.3 (2/46) iken akut lösemi olgularında bu oran %7.4 (15/204) olarak bulundu.

İnfeksiyon riski sadece nötropeni derecesi ve süresi ile ilişkili değildir. İnfeksiyon gelişimini ve mortaliteyi etkileyen pek çok faktör bulunur. Antineoplastik ajanlar konağın hücresel, fiziksel ve immun bariyerini tahrip etmektedir. Bu nedenle infeksiyon için en önemli kaynağı hastanın kendi florası teşkil eder. Hastalar genellikle bir hafta içerisinde hastane florası ile kolonize olurlar. Ayrıca infeksiyon riskini belirleyen daha pek çok faktör bulunur. Bunlar içerisinde hastalara tetkik ve tedavi amacı ile yapılan medikal invaziv girişimler, her tür kateterizasyon işlemleri, endojen flora değişimi, önceki tedavileri, komorbid durumlar, altta yatan hastalığın remisyon durumu sayılabilir. FEN ataklarının ancak belli bir kısmında infeksiyon odağı ya da mikrobiyolojik etken saptanabilmektedir. Gelişmiş laboratuvar imkânları ve görüntüleme tekniklerine rağmen FEN ataklarının önemli bir kısmında ateş nedeni belirlenemez. Bu nedenle FEN atakları incelenirken MTİ, KTİ ve FUO olarak 3 grupta kategorize edilir. Yapılan çalışmalara göre MTİ %14-47.0, KTİ 7-27.0 ve FUO %34-57.0 sıklığında bulunmuştur (109-113). Ülkemizde Gençler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MTİ %34.0, KTİ %14.0 bildirirken, merkezimizin daha önceki verilerinde bu oranları %30.9, %40.3 %28.8 olarak bulunmuştur (114,115). Çalışmamızda tüm FEN ataklarının, literatür ile uyumlu olarak %32.8'i MTİ, %31.6'sı KTİ, %35.6'sı FUO olarak kategorize edilmişti. Çalışmamızda FEN atakları her üç 3 kategoride de benzer oranlarda bulundu. Ancak mortal sereden atakların %47.0'si MTİ, %47.0'si KTİ olarak

kategorize edilirken, FÜO da bu oran %6.0 olarak bulundu. Bu bulgu literatürdeki FÜO kategorisindeki olgulara ait mortalitenin en az olduğu bilgisi ile uyumludur.

Çalışmamızdaki bir diğer amacımızda akut lösemi ve lenfoma hastalarımızda izole edilen etken patojen mikroorganizmaların türleri ve bunların sıklığını tespit etmekte. Bilindiği gibi FEN ataklarında infeksiyonun en değerli göstergesi kan kültürlerinde etken patojenin üremesidir. Ancak FEN ataklarında etken patojeni kan kültüründe izole etmek her zaman mümkün değildir. Kan kültüründe üreme kan dolaşım infeksiyonu (bakteriyemi) olarak da adlandırılır. Bakteriyemisi olan olgularda mortalite, diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Kan dolaşım infeksiyonu mortaliteyi arttıran başlı başına bir risk faktörüdür (116). Farklı çalışmalarda FEN ataklarında bakteriyemi oranı %11-38 arasında bildirilmektedir (17,117,119). Ülkemizde yapılan bir çalışmada FEN ataklarının %46'sında KTİ ve %18'inde kan kültüründe patojen tespit edilmişti (34). Çalışmamızda FEN ataklarında bakteriyemi oranı %18.0 olarak tespit edildi. Klustersky ve arkadaşlarının çalışmalarında bakteriyemik olmayan hastalarda mortalite oranı %3 iken bakteriyemik hastalarda %10 olarak rapor etmişlerdir (120). Diğer bir çalışmada ise bakteriyemi gelişen FEN hastalarda mortalite oranı %24.5 olarak bildirilmektedir (121). Bizim çalışmamızda dirençli infeksiyon nedeni ile exitus olan 12 hastanın %41.6'sında bakteriyemi saptanmıştı. Bu oran diğer FEN ataklarına göre (%16.8) daha yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kliniğimizde daha önce AML hastalarında FEN ataklarında değerlendirildiği çalışmada bakteriyemi %18.2 oranında saptanmış olup, izole edilen patojenlerin çoğunu (%55.8) gram-pozitif bakteriler oluşturmaktaydı (115). Çalışmamızda FEN ataklardaki bakteriyemi oranını daha önceki sonuçlarımızı oldukça benzer olarak bulundu (%18.0). Merkezimizde yıllar içerisinde bakteriyemi tespit oranlarında önemli bir değişiklik olmamıştır. Çalışmamızda bakteriyemili hastalardaki etken mikroorganizmaların büyük kısmı (%77.8) gram-negatif bakteriler olarak bulundu. 2000'li yılların başında gram-pozitif bakterilerin, bakteriyemilerin % 62-76'sından sorumlu olduğu bildirilmekte iken, son yıllarda gram negatif mikroorganizmaların oranlarında tekrar artış olduğu rapor edilmektedir (23,28). Velsaco ve arkadaşları 2004 yılında bildirdikleri çalışmalarında gram-negatifleri %56.0 oranında gram pozitifleri ise % 32.0 oranında saptamışlardır (122). Ülkemizden Demirarslan ve arkadaşları da 2005'te yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde FEN ataklarında saptanan gram negatif mikrobiyal etken oranını %74.2, gram pozitif oranını

ise %25.8 olarak bildirmiştir (123). Butt ve arkadaşları 2004 yılında 158 febril nötropenik hastayı kapsayan çalışmada gram-negatif bakterileri %57.0, gram-pozitifleri ise %43.0 olarak rapor etmişlerdir (124). Gram-negatif mikroorganizmaların FEN ataklarında artan şekilde önem kazandığını gösteren yurt içi ve yurt dışı birçok çalışma bulunmaktadır (25,125-131). Merkezimiz verileri de bu bilgiler ile paralellik göstermekte olup yıllar içerisinde literatürdeki gram-pozitif etkenlerden gram-negatif etkenlere doğru bir kaymanın olduğu bilgisini desteklemektedir. FEN ataklarında gram-negatif bakteri infeksiyonlarının en önemli etkenlerini *E.coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* oluşturmaktadır (18). Çalışmamızda da gram-negatif bakteriyemilerde izole edilen patojenler literatür ile oldukça benzer bulduk. Bu üç etkenin neden olduğu bakteriyemiler tüm mikrobiyolojik etkenler içerisinde % 68.9'u oluşturmaktaydı. Yakın zamanda bildirilen çalışmalarda *E.coli* suşlarının nötropenik hastalarda ve gram-negatif bakteriler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (132,133). Çalışmamızda da mikrobiyal etkenler arasında %33.3 oranı ile *E.coli* en sık saptanan etken olmuştur. MTİ olarak tanımlanmış FEN ataklarında kan kültüründe üreme olmayıp yalnız idrar kültüründe üreme olanlarda da gram-negatif bakteriler hakimdir. Bu grupta izole edilebilen mikrobiyal etkenlerin yalnız % 4.3'ünü gram-pozitif bakteriler oluştururken %95.7'sini gram negatif bakteriler oluşturmaktaydı. Çalışmamızda gram-pozitiflerin bakteriyemilerin mortalitesini %20.0, gram-negatif bakteriyemilerin mortalitesi %6.5 ve kandidemilerin mortalitesi ise %50 olarak bulundu. Klastersky ve arkadaşları çalışmasında gram-negatif bakteriyemilerin mortalitesi gram-pozitiflerden 3.6 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (120). Kan dolaşımı infeksiyonu gelişen febril nötropenik çocuk ve yetişkin hastaları içeren başka bir çalışmada da gram-negatif bakteriyemi mortalitesi %39.9, KNS dışı gram-pozitif bakterilerle gelişen bakteriyemilerin mortalitesi %36.7, KNS'lere bağlı gelişen bakteriyemilerin mortalitesi ise %13,6 bulunmuştur (134). Çalışmamızda FEN ataklara ait atak başına düşen mortalitemiz %6.8 iken, dirençli infeksiyon nedeni ile ölüm oranımız %4.8 bulunmuştur. Bakteriyemi nedeni ile exitus olan olgularımızda gram-negatif etkenler ile gram-pozitif etkenler eşit oranda bulunmuştur. Merkezimizin önceki verilerinde MTİ gelişen hastalarda ortalama nötropenik süreyi 16.7 gün, KTİ gelişen hastalarda 13.2 gün ve FUO gelişen hastalarda 10.0 gün saptamışlar ve istatistiksel anlamlılık bulmuşlardı. Bizim çalışmamızda ise nötropeni süresini MTİ için 15.4 gün, KTİ için 18.8 gün ve FUO için 14.4 gün olarak bulduk ve aralarında anlamlılık saptamadık. Nötropeni süresi

altta yatan hastalığın remisyonda olup olmaması ile ilgili olduğundan alınan kemoterapinin şekli ile de direkt olarak ilişkili bulundu. AML hastalarında indüksiyon tedavisi alanlarda ortalama nötropeni süresi 3 hafta ( $20.86 \pm 10.25$  gün) iken konsolidasyon alanlarda nötropenik kalınan gün sayısı ortalama 12 gün olarak bulundu ( $11.98$  gün  $\pm 6.12$  gün). Exitus olan hastalarda ortalama nötropeni süresi de olmayanlara gruba göre anlamlı derecede farklı bulundu ( $p=0.013$ ). FEN ataklarının kontrolünü zorlaştıran bir başka önemli durum altta yatan hematolojik maligniteye eşlik eden komorbid durumlardır. Kırk yaş üzerinde hastalarda komorbidite oluşturan durumlar belirgin olarak artmaktadır. Çalışmamızdaki yaş ortalaması 50.9 yıl olup hastaların %66.8'inde komorbid bir veya daha fazla durum bulunmaktaydı. FEN atağı geçirenler için komorbiditesi olan grupta mortalite riski %5.9 iken komorbiditesi olmayan grupta mortalite riski %8.4 olarak bulunmuştur. Ancak komorbiditesi olmayan grupta exitus olan hastaların %85.0'i remisyonda olmayan olgulardan oluşmakta iken komorbid durumun eşlik ettiği ve exitus olan hastalarda bu oran %70.0'tir. Bu veriler FEN ataklarının mortaliteye katkısında komorbiditeden çok altta yatan hematolojik hastalığın remisyonda olmasının daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yaş faktörü de önemli bir parametredir. Çalışmamızda FEN atağında exitus olan hastalarda yaş ortalaması 54.06 yıl ( $SD \pm 15.83$ ) bulunurken, exitus olmayanlarda 47.37 yıl ( $SD \pm 16.488$ ) olarak bulundu. FEN atakları sırasında exitus olan hastalarımız olmayanlara göre daha yaşlı olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.612$ ).

FEN ataklarında gram-negatif bakteremi ve bunla ilişkili mortaliteyi azaltmak amacıyla kinolon profilaksisi kullanılmakta olan bir stratejidir. Ancak başta *E. coli* olmak üzere çeşitli gram-negatif bakterilerde (*Klebsiella* ve *Acinetobacter* türleri, *P. aeruginosa*) gözlenen ve tüm dünyada giderek artmakta olan kinolon direnci ülkemizde de çalışmalarda gösterilmiştir (18). Çalışmamızda mortal seyreden atakların %47.1'inde (8 atak) profilaktik antibiyotik kullanılmıştı. Mortal seyretmeyenlerde ise bu oran %27.0'dir (63 atak). Prof, laksi kullanılmasına karşın mortal seyreden atakların %75'inde ölüm nedeni (6 atak) dirençli infeksiyonların olduğu tespit edildi. Kültürlerde üreme saptanan atakların %31.3'ünde (26 atak) olgular antibiyotik profilaksisi almıştı. Profilaktik kinolon kullanımına rağmen MTİ gelişen bu olguların kültür sonuçlarına bakıldığında gram-negatif etkenlerin çoğunlukta olduğunu saptadık; %65.4'ünde (17 atak) gram-negatifler, %30.8 (8 atak) gram-pozitifler, %3.8'inde ise (1 atak) *Candida*

izole edildiğini saptadık. Profilaksi kullanılan ancak mortal seyreden atakların % 29.4'ünde MTİ (5 atak) gelişmişti. Bunların kültür sonuçlarına bakıldığında %40.0 (2 atak) gram-pozitiflerin, %60.0 (3 atak) gram-negatiflerin etken olduğunu görüldü. Profilaktik antibiyotik kullanımının infeksiyon odağı açısından önemli bir fark oluşturmadığını tespit ettik. Her iki grupta da infeksiyon odaklarının yarıya yakını akciğer oluşturmaktaydı. Ancak profilaksi alan olgularda odak olarak perianal ve üriner sistem infeksiyonlarının bir miktar daha sık olduğunu tespit ettik.

FEN ataklarında empirik antibiyotik tedavisinden önceki dönemlerde mortalite %75 civarında iken, günümüzde bu oran %5-10'a kadar inmiştir (135). Çalışmamızda FEN atağı başına mortalite oranımız %6.8 olarak tespit edildi. Mortalite oranlarımız literatür sonuçları ile uyumlu olarak bulundu. Yüksek riskli hastalarda başlanacak empirik IV antibiyotiklerin antipseudomonal etkisinin olması gereklidir (21,22). Öte yandan, yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada monoterapi tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (58.135-139). Günümüzde tek başına antipseudomonal etkili bir beta-laktam antibiyotik empirik tedavide kullanımı yaygın bir uygulamadır. Monoterapi amacıyla kullanılacak antibiyotikler bazı beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) veya antipseudomonal etkili beta-laktamlardır (seftazidim, sefepim, karbapenemler). Literatürde monoterapinin etkinliği ile ilgili yapılmış pek çok çalışma vardır. 2003'de yayınlanan bir meta-analizde, 2002 yılına kadar yapılan ve uluslararası indekslere girmiş çalışmalar gözden geçirilmiş, 72 randomize çalışmadan 47'si değerlendirilmiştir. Toplam 7807 hasta ve 8803 FEN atağının analizinin yapıldığı bu çalışmaya göre monoterapi ve kombine tedavi arasında ölüm oranları açısından fark bulunmamıştır (134). Bu meta-analiz FEN hastalarının empirik antibiyotik tedavisinde monoterapi ile kombine tedavi arasında fark olmadığını ortaya koymuştur. Kombinasyon tedavisinin sinerjistik etki ile daha etkin olduğu görüşü bu çalışmada doğrulanmamıştır. Ayrıca meta-analiz sonuçları kombinasyon tedavisinin dirençli patojenlerin gelişimini önlemediğini de göstermiştir. Empirik tedavide piperasilin-tazobaktam monoterapisinin etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (29,30,141,142). Sefoperazon-sulbaktam da, FEN hastalarının empirik tedavisinde monoterapide etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir (134,137) Bizim çalışmamızda da monoterapi kullanımı ile kombine tedavi verilmesi arasında istatistiksel anlamı bir fark görülmedi

(p=0.576). Bulgularımız bu iki yaklaşımın mortalite üzerine etkisinin benzer olduğunu göstermekte ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak bulundu.

FEN ile ilgili yayımlanmış rehberlerde tedaviyi yönlendiren en önemli bulgulardan biri ateşinin yüksek seyretmesidir (7,15). Empirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanan FEN hastası, tedavinin 3-5. gününde ateşinin devam etmesi durumunda fungal infeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Ancak akut lösemi hastalarında invaziv aspergillozis ve kandidiyazis tanısı, atipik klinik prezentasyon, kültürlerin uygun olamayan ekimi, infeksiyonun olduğu dokudan külür alınamaması, görüntüleme yöntemlerinin gecikmesi ya da tanısız olmaması nedeni ile atlanabilmektedir (51,143,144). Nötropenik hastalarda gelişen fungal infeksiyonlar ne kadar hızlı tedavi edilirse sonuç o kadar iyi olmaktadır. Candida ve aspergillus gibi fungal infeksiyonlar nötropenin uzadığı ileri dönemlerde daha sık gözlenir. Nucci ve arkadaşları febril nötropenik hastalarda yaptıkları çalışmada mortalitenin nedenini %55 oranda fungal infeksiyonların oluşturduğunu bildirmiştir (144). Kılavuzlarda antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde devam eden ateş yüksekliği olması durumunda antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (7,51). Bu yaklaşıma göre febril nötropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi antifungal tedavi almaktadır (145). Ancak bu şekilde hastaların büyük bir kısmı gereksiz yere pahalı ve toksik antifungal ajanlara maruz kalırlar. Buna karşın tedaviye erken başlanmasının sağkalım oranını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (64). Bunun sonucunda, gerçek invaziv fungal infeksiyon insidansının %10-15 arasında olduğunun tahmin edilmesine karşılık, yüksek riskli nötropenik hastaların %40-%50'sine varan bir bölümüne empirik antifungal tedavi uygulanmaktadır (146). Özellikle antifungal tedavi başlama endikasyonu gereken grupta; ateşi bir haftadan uzun süre devam eden olgular ve nötropenisi devam eden ve bir hafta veya daha sonra ateşsiz dönemden sonra tekrarlayan olgular yer alır. Bunların yanında nötropenin düzelmesinden sonra devam eden veya tekrarlayan ateşte dissemine kandidiyazis riski nedeniyle, sinüs hassasiyeti veya yüzde şişlik, intranasal siyah skarlı ülseratif lezyonlar ise *Aspergillus* veya *Mucor* mikozis düşündürmesi nedeni ile antifungal tedavi endikasyonu oluştururlar. Diğer bir çalışmada ise FEN hastalarının 2/3'ünde empirik antifungal başlandığını rapor edilmiştir (145). Bizim çalışmamızda ise olguların FEN ataklarının %33.6'sında tedaviye antifungal ilaçların eklendiğini tespit ettik. Bu oran literatürde bildirilen sonuçlara göre daha düşüktür. Kliniğimizde antifungal ilaçların daha az kullanılması hasta popülasyonumuzun

heterojen olması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak gerçek fungal infeksiyon sıklığının %10-15 olduğu tahmin edildiği göz önüne alınırsa bizim de antifungal tedavi kullanım oranlarımız yüksek olduğu görülmektedir. FEN atakları sırasında exitus olan 17 hastanın 12 sinin (%71) antifungal tedavi de aldığı, 5'inde ise (%29) almadığı tespit edildi. Çalışmamızda antifungal kullanılan FEN ataklarının süresi antifungal kullanılmayanlara göre anlamlı olarak uzun bulundu fark bulundu( $p<0.001$ ). Bu durum uzamış FEN ataklarında antifungal ilaç kullanım gereksinimini göstermesi açısından literatür ile uyumludur.

FEN ataklarında empirik tedavinin başarısı 72'nci saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde değiştirilebilir. Ancak duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipseudomonal tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Bilindiği gibi uzun süreli antibiyotik kullanımı dirençli bakterilere sebep olmaktadır. Ayrıca doğal florayı baskılayarak fungal etkenler ile süperinfeksiyon riskinin artırdığı bilinmektedir. Yüksek riskli febril nütropenik olgularda empirik tedavi başladıktan sonra yakından izlenmesi ve yeni infeksiyon odakları açısından günlük fizik muayenelerinin yapılması gerekir. Ataklar esnasında, çeşitli durumlarda empirik rejimin modifikasyonuna hazır olmalı, gerektiğinde hızlı hareket edilmelidir. Bu durumlar arasında 72 saat içinde ateşin düşmemesi, antibiyotiğin değiştirilmesini gerektirecek yan etki ve alerjik durumların varlığı, hastanın hemodinamisinin bozulması, dirençli mikroorganizmaların kültürde üretilmesi gibi faktörler sayılabilir. Bu durumlarda başlangıçtaki tüm değerlendirmeleri tekrarlamak gerekir. Ateş devam ettiği sürece kan kültürü tekrarı ve infeksiyon düşündürülen bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınır. Ateş 3 günden uzun sürüyorsa ve ilerleme belirtileri varsa tedavide değişiklik düşünülmelidir. IDSA rehberinde hastanın klinik durumu bozulmadığı sürece özellikle nütropenin kısa sürede düzelmesi bekleniyorsa ateş 5 güne kadar devam etse bile başlangıç empirik rejimin sürdürülebileceği önerilmektedir. Çalışmamızda başlanan empirik antibiyotiğin kesilmesini gerektirecek yan etki insidansı oldukça düşük bulunmuştur (%0.8). Buna karşın ateşin devam etmesi, klinik yanıtın alınamaması, görüntüleme yöntemleri ile infeksiyon odağının (örn. Akciğer infiltrasyonunun) gerilememesi, dirençli patojen üremesi ve vital bulgularda kötüleşme nedenler ile olguların %28.0'inde ve diğer

nedenler ile %1.6'sında empirik antibiyotik tedavisinde modifikasyon yapılmıştır. Modifikasyon nedenlerimiz literatür verisi ile benzer olarak bulundu.

MRSA, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus epidermidis* veya alfa-hemolitik streptokok infeksiyonundan şüphelenilen hastalarda, kateter giriş yeri veya mukozal lezyonları olan hastalarda ve Ara-C alan hastalarda ilave gram-pozitif etki için vankomisin düşünülmelidir. Kùltürler negatif kalırsa 24-48 saat sonra vankomisin kesilebilir. Çalışmamıza FEN ataklarının %17.2'sinde antigram-pozitif etki için glikopeptid yada lipopeptidin hastalara başlandığını tespit edildi. Buna karşılık bu hastalarımızın ancak %14.0'ünün kùltüründe gram-pozitif mikroorganizma ürediğı saptandı.

Nötropeni süresini kısaltmak için "American Society of Clinical Oncology (ASCO)" ve "EORTC" febril nötropeni insidansının %20 veya daha fazla beklendiğı durumlarda G-CSF ile primer profilaksiyi önermektedir (147,148). Kandemir ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başarısını risk grubu, nötropeni süresi, ateşin devam etme süresinin etkilediğini ayrıca MTİ kategorisindekilerin mortalitesini daha yüksek olduğı bulunmuştur (105). CSF'ler pluripotent kök hücreden granülositik-makrofaj, eritrositik ve trombopoetik bölünme ve proliferasyon yollarındaki farklı olgunlaşma basamaklarından sorumludur. Hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinler kemoterapi ile ilişkili kemik iliğı baskılanmasını azaltılarak tedavi etkiniliğinin devamı açısından kullanılmaktadır (149). Filgrastim kanserli hastalarda kemik iliğı baskılayıcı kemoterapilerle ilişkili nötropeni süresini azaltmak amacı ile kullanılmaktadır (150). Filgrastimin febril nötropeni insidansını ve hastane bakımı gereksinimini azalttığı bilinmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler febril nötropeni insidansını, süresini ve ciddiyetini azaltmak amacıyla profilaktik G-CSF kullanımını önermektedir (151). IDSA 2010 kılavuzu ve EORTC kılavuzunda G-CSF kullanım endikasyonları şöyle sıralanmıştır: nötropenik ateşte mevcut infeksiyon ciddi ise, nötropenik sürecin 10 günden fazla sürmesi bekleniyorsa, derin nötropeni (MNS < 100/ $\mu$ L) varsa, yaş >65 ise, primer hastalık remisyonda değilse ve uygun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen infeksiyon var ise kullanılabilir. Ancak rutin kullanımı önerilmemektedir (7). Çalışmamızda FEN ataklarında tedavinin başarısını etkileyebilecek birçok faktör incelenmiştir. Bunlar arasında G-CSF kullanımını da vardır. Bu çalışmada mortal seyreden atakların %41.2'sinde G-CSF kullanıldığı, %58.8'inde ise G-CSF kullanılmadığı tespit edildi. Mortal seyretmiş olup MTİ olarak kategorize

edilmiş FEN ataklarının %50'sinde G-CSF kullanılmış, %50'sinde G-CSF verilmemişti. G-CSF kullanılan FEN atakları ile kullanılmayan ataklarda mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.155).

FEN atakları sırasında exitus olan 17 hastanın 10'una (%59) komorbid durum eşlik ederken 7'sinde (%43) ise komorbidite bulunmamaktaydı. FEN ataklarında komorbiditesi olmayan ancak exitus olan 7 hastadan bir tanesi (%14) remisyonda iken 6'sı (% 86) remisyonda değildi. Çalışmamızda, hasta sayımız az olmakla birlikte hastalığın remisyon durumunun FEN ataklarında mortalite üzerine komorbiditeye göre daha önemli olduğunu saptadık. Ancak bu konunun açıklığa kavuşturulması için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda FEN atak sayımız nisbeten az olması, tanılarımızın heterojen olması ve farklı kemoterapi rejimlerinin uygulanmış olması gibi parametreler optimal bir değerlendirme yapmamızı mümkün kılmamaktadır. Bununla birlikte çalışmamız bölgemizde son yıllarda yapılan geniş serilerden birisini oluşturması, merkezimizin son durumunu görmek, güncel verilerin paylaşılması ve literatüre kazandırma açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

## 6. SONUÇ

FEN’de standart bir başlangıç antibiyotik tedavi protokolü bulunmamaktadır. Sitotoksik kemoterapiye bağılı gelişen nötropeniler bu hasta grubunda halen infeksiyonla ilişkili en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturur. FEN sürecinde başarı altında yatan pimer hastalık, remisyon durumu, hastanın yaşı, komorbidite, infeksiyonun tipi, nötropeni süresi/derinliğı, merkezin patojen profili ve direnç durumu gibi bir çok parametre ile ilişkilidir. FEN hastalarında bu sürecin daha iyi yönetilebilmesinde merkezlerin kendi etken patojenlerinin profilini ve antibiyotik duyarlılıklarını bilmeleri ve buna göre empirik antibiyotik tedavi stratejilerini geliştirmeleri önemli katkı sağlar. Merkezler direnç durumunun zaman içerisinde değışebileceğini göz önüne alarak belirli aralıklarla kendi merkezlerinin durumlarını değıerlendirmesi gerekmektedir.

## 7. ÖZET

İnfeksiyonlar kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen hastalarda ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Nötropenik hastalarda standart yaklaşım, aksi ispat edilene kadar ateşin infeksiyona bağlı olduğu kabul edilip empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine hemen başlamaktır. Çalışmamıza 2010-2013 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniği'nde AML, ALL, NHL ve Hodgkin lenfoma tanıları ile tedavi ve takip edilen 115 hasta alındı. Çalışmamızda bu hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen 250 FEN atağı retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede demografik özellikler, takip süreleri, nötropeni süresi, nozokomiyal infeksiyon oranları, profilaksi oranları, G-CSF kullanım oranları, antifungal, glikopeptid ve antiviral kullanım oranları, modifikasyon nedenleri, kültür pozitiflikleri, komorbidite ve exitus nedenleri gibi birçok parametre değerlendirildi.

FEN ataklarının %32.8'i MTİ, %31.6'sı KTİ, ve %35.6'sı da FUO kategorisinde değerlendirildi. Hasta başına ortalama FEN atak sayısı 2.15 bulundu. FEN ataklarının %18.0'inde kan kültüründe etken patojen mikroorganizma izole edildi. Kan kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmaların %77.8'ini gram-negatif bakteriler, %22.2'sini gram-pozitif bakteriler ve %4.5'ini ise fungal mikroorganizmaların oluşturduğu tespit edildi. En sık bakteriyel etken olarak gram-negatif etkenlerden *E. coli*, gram-pozitiflerden ise *Enterococcus spp.* izole edildi. Klinik olarak tanımlanmış en sık infeksiyon nedeni olarak pnömoniler bulundu. Tüm FEN ataklarında ortalama nötropeni süresi 15.8 gün iken, bu süre MTİ'de 15.5 gün, KTİ'de 17.9 gün ve FUO'da ise 14.5 gün olarak saptandı. FEN ataklarında mortalite oranımız %6.8 olarak tespit edildi. Mortalite oranları MTİ'de %9.8, KTİ'de %10.1 ve FUO'da %1.1 olarak bulundu. FEN ataklarında, exitus olan hastaların ortalama nötropeni süresi 21.2 gün, exitus olmayanlarda ise 15.4 gün olarak bulundu.

Exitus olan hastalarımızda antifungal kullanımı ve antibiyotik modifikasyonu exitus olmayanlara göre anlamlı olarak fazla bulundu. Sonuç olarak, her merkezin kendi infeksiyon etkenlerini yakından izleyip empirik antibiyotik tedavi politikalarını geliştirmesi, febril nötropeni sürecinin daha iyi yönetilmesinde olumlu katkı sağlayabilir. Ayrıca merkezlerin patojen profili zaman içerisinde değişebileceğini göz önüne alarak belirli aralıklarla kendi merkezlerinin durumlarını değerlendirmesi gerekmektedir.

## 8. ABSTRACT

Infections are among the most common causes of mortality at patients with febrile neutropenia (FEN) after chemotherapy. Standard approach at neutropenic patients is to accept the origin of fever as infection unless proved otherwise and to start empirical wide-spectrum antibiotics immediately. Total of 115 patients who have been treated and followed due to acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma at İnönü University Turgut Özal Medicine Center Adult Hematology Clinic between 2010 and 2013 were enrolled to the study. At this study, we retrospectively evaluated 250 FEN episodes. Many parameters such as days with neutropenia, source of infection, pathogen microorganisms detected at cultures, mortality reasons and rates, duration of antibiotics and reason of modification (if there is any). Demographical characteristics, followup duration, duration of neutropenia, rates of nosocomial infections, rates of prophylaxis, rates of G-CSF use, rates of antifungal, glycopeptide and antiviral use, reasons for modification, culture positiveness, reasons of comorbidity and exitus were evaluated.

Of all FEN episodes, 32.8% were microbiologically defined infections (MDIs), 31.6% were clinically defined infections (CDIs) and 35.6% were fever of unknown origin (FUO). Mean FEN episode per patient was 2.15. Pathogen microorganism was isolated at blood culture at 18.0% of FEN episodes. Isolated pathogen microorganisms were Gram-negative bacteria at 77.8% of the cases, Gram-positive bacteria at 22.2% and fungal microorganisms at 4.5%. The most frequent Gram-positive agent was *Enterococcus spp.*, and *E. coli* was the most frequent among Gram-negative agents. Pneumonia was the most frequent clinically defined infection. Mean duration of neutropenia was 15.8 days for all FEN episodes, where it was 15.5 days for MDIs, 17.9 days for CDIs and 14.5 days for FUO cases. Overall mortality rate was 6.8% for all FEN episodes. Mortality rates were found as 9.8% for MDIs, 10.1% at CDIs and 1.1% at FUO cases. At FEN episodes, mean duration of neutropenia is 21.2 days for deceased patients and 15.4 days for those who was alive.

Antifungal drug use and antibiotics modification were significantly more frequent among deceased patients, compared to those who were alive. Conclusively, close followup of infectious agents and accordingly developing empirical antibiotic treatment policies for every center may lead to better management of febrile

neutropenia. Besides, centers should consider that their pathogen profile may change in time and they should evaluate their status periodically.

## 9. KAYNAKLAR

1. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Caratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:539-544.
2. Susan N. O'Brien, Nicole M.A. Blijlevens, Tahsine H. Mahfouz, and Elias J. Anaissie. Infections in patients with hematological cancer: Recent developments. *American Society of Hematology Education Program Book*. 2003; 438-472
3. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, Özsüt H, Eraksoy H, Atamer T, Dinçol D, Çalangu S. Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klinik Dergisi* 2001; 14,1,
4. Akova M, Akalın E. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Derg* 1988;21(1):71-87
5. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3,7.
6. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: 240-245.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE., Calandra, T., et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 734: 730-51.
8. Hughes, WT, Armstrong D, Bodey GP., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
9. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad I, Rolston K, Young J, Wingard J. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011; 56-93.

10. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998;1,3-13.
11. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997;24 Suppl 2:S256-S265.
12. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med*. 2005;51 Suppl 1:S42-8.
13. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328-340.
14. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):107-111.
15. Febril nötrojenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004;9(1): 5-28
16. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):1055-1090.
17. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
18. Febril Nötrojenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1): 5-28
19. Cohen J., *Infectious Diseases: Expert Consult*, 2<sup>nd</sup> edition, 2005.
20. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T, Menichetti F. The need for aminoglycoside in combination with beta-lactams for high risk, febrile neutropenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 2007; 43 (suppl 5): 13-22.
21. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high dose ciprofloxacin versus combination therapy with seftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3264-3271.
22. Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323.

23. Wisplinghoff, H., Seifert, H., Wenzel, RP., Edmond, MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-1110.
24. Azap, A. Antibakteriyel direnç ve Epidemiyoloji: Son Bir Yılda Ne Oldu?. 8. FebrilNötropeni Simpozyumu. 21-24 şubat 2008, Ankara.
25. Cordonnier, C., Buzyn, A., Leverger, G., et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 149–58.
26. Maschmeyer, G., Haas, A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Mar; 31(3): 193-7.
27. Sipsas, NV., Bodey, GP., Kontoyiannis, DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103: 1103.
28. Bolaman, Z. Febril nötropeni 2011. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. Bildirikitabı. Sayfa 40-46, 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya.
29. Cordonnier, C., Herbrecht, R., Buzyn, A. Risk factors for gram negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005; 90: 1102-09.
30. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Kabiri Movahhed R, Alizadeh MA., Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Caspian J Intern Med.* 2013 Summer;4(3):698-701.
31. Coullioud, D., Van der Auwera, P., Viot, M., Lasset, C. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. CEMIC (French-Belgian Study Club of Infectious Diseases in Cancer). *Support Care Cancer* 1993; 1: 34.
32. Mathur, P., Chaudhry, R., Kumar, L., et al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19: 267.
33. Brown, EA., Talbot, GH., Provencher, M., Cassileth, P. Anaerobic bacteremia in patients with acute leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 65.

34. Link H, Bohme A, Cornely OA et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82 Suppl 2:S105-S117.
35. Akova M, Hayran M, Unal S, et al. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever. 13th Meeting of the International Society of Haematology. Abstract no. 633. 3-8 September 1995, İstanbul.
36. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 Feb;11(2):99-109.
37. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1984;76(6):1027-1034.
38. Denning DW. Diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996;16:277-299.
39. Uzun Ö. Febril nötropenide fungal infeksiyonlar ve tedavisi. 2004. s. 9-31.
40. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S32-S37.
41. Şenol, E. Kök Hücre Nakli ve Kanser Hastalarında Antiviral Tedavi Yaklaşımları. 4.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 22-24 Şubat 2007, Ankara.
42. Bile, J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 87-9.
43. Mulinde, J., Joshi, M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(supp D):51-5

44. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *The Am J Med* 1989; 86: 668-72.
45. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk Assessment in Cancer-Patients with Fever and Neutropenia - A Prospective, 2-Center Validation of A Prediction Rule. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10(2):316-322.
46. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thinsection CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(5):1347-1353
47. Heussel CP, Kauczor HU, and Heussel GE et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):796-805.
48. Hsu TF, Huang HH, Yen DH et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med* 2004;22(4):276-279.
49. Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997,69-121
50. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341(12):893-900.
51. Akova M. Kanserli notropenik hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Derg* 1995;26.31-36.
52. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 5.17-23.
53. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 2001;42(2):120-125
54. Şenol, E. Kanser hastalarında infeksiyon. *ANKEM Derg* 2010; 24(2): 102-6.

55. Viscoli, C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D): 65- 80
56. Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G., et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. Gimema infection program. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2041-6.
57. Menichetti, F. The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000; 12: 34-9.
58. Cometta A, Kern WV, De BR, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):382-389.
59. Erman M, Akova M, Akan H et al. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(11):827-831.
60. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 Suppl 1.81-86.
61. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A (5):814-820.
62. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108(4):282-289.
63. Tollemar J, Ringden O, Andersson S et al. Prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBisome) against fungal infections: a randomized trial in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1495-1497.

64. Pizzo, PA., Robichaud, KJ., Gill, FA., Witebsky, FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72(1): 101-11.
65. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(10):764-771.
66. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(6):843-849.
67. Karthaus M, Carratala J. Changes in epidemiology of infections in patients with febrile neutropenia. *Wien Med Wochenschr* 2001; 151: 47–52.
68. American Cancer Society (ACS). *Cancer Facts & Figures 2008*. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
69. Trends in SEER Incidence and U.S. Mortality, National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review 1975-2006
70. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 781.
71. Bow EJ, Loewen R, Chang MS, Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis*. 1995 Aug; 21 (2): 361-9.
72. De Pauw, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell GL, Bennett Je, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 3079-3090.
73. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, Meunier F, Feld R, Zinner S, Klatersky J, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATGG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer*. 1994; 30A(4): 430-7.

74. Persson L, Engervall P, Magnuson A et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36(5):365-371.
75. De Pauw BE, Verweij PE. Infections in patients with acute hematologic malignancies. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 6. edition ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 3432-3441.
76. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Principle of internal medicine*. 15th ed. NewYork: McGraw-Hill; 2001. pp. 629-632. 10. Lichtman MA, Williams WJ. *Williams's hematology*. 7th Ed New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2006.
77. Poplack DG. *The leukemias*. Philadelphia: Saunders; 1988.
78. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kayısı A, Ökten A. *İç hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. ISBN: 9.789.754.205.817.
79. Coupland LA, Jammu V, Pidcock ME. Partial deletion of chromosome 1 in a case of acute myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139(1):60-62.
80. Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 2063-2076.
81. Yanada M, Suzuki M, Kawashima K et al. Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *European Journal of Haematology* 2005; 74(5):418-423.
82. Brunning, RD,, Vardiman, J., Matutes, E. Acute myeloid leukemia. In: Jaffe, E., Haris, N., Stein, H., Vardiman, J., eds. 2001: 75–107. *World Health Organization classification of tumours pathology and genetics tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC Pres.
83. Vardiman, JW., Haris, NL., Brunning, RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–302.

84. Vardiman, JW., Thiele, J., Arber, DA., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937.
85. Meyers, CA., Albitar, M., Estey, E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 788.
86. Baer, MR., Barcos, M., Farrell, H., et al. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis: Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer* 1989; 63: 2192–200.
87. Cassileth, PA., Sylvester, LS., Bennett, JM., et al. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 495–8.
88. Castagnola, C., Nozza, A., Corso, A., Bernasconi, C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica* 1997; 82: 577.
89. Peterson, BA., Brunning, RD., Bloomfield, CD., et al. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia: A prospective study of adults in remission. *Am J Med* 1987; 83: 464–70.
90. Cohen, PR., Talpaz, M., Kurzrock, R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1887–97.
91. Wiernik, PH. 2001: 275–305. Extramedullary manifestations of adult leukemia. Am Cancer Society atlas of clinical oncology adult leukemias. London: BC Decker.
92. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(12):3835-3849.
93. Pottern LM, Linet M, Blaira et al. Familial cancers associated with subtypes of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res* 1991; 15(5):305-314.
94. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid-Leukemia - A Report of the French-

- American-British Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine* 1985;103(4):620-625.
95. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;6:76-106.
96. Stein H, Delsol G, Pileri S, et al. Hodgkin Lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organisation classification of tumors. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001: 237-253.
97. Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1:23-29.
98. Kadin ME, Liebowitz DN. Cytokine and cytokine receptors in Hodgkin's disease. In Mauch PM, Armitage JO, Diehl V Hoppe RT Weiss LM eds. *Hodgkin's Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 139-157.
99. Yamaç D. Baş Ve Boyun Bölgesi Hodgkin Ve Non-hodgkin Lenfomaları. *KBB ve BBC Derg* 2003;11(3):125-140
100. Banks PM. Pathology of malignant lymphomas. In Beutler E, Litchman MA, Çöller BS, Kipss Tj (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Companies 2001: 1207-1214.
101. Beers MH. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 2006;18. ed.
102. Soysal T. 'Hematolojik Malinitelerde Kemoterapi' Hematolojik maliniteler Sempozyum Dizisi, No:45, İ.Ü.. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, Kasım 2005; (83-91)
103. Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi, İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi – 12. Editörler Arman D, Odabaşı Z. 2009
104. Özden K, Kadanalı A, Erdem F, Uyank MH, Parlak M. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *The Eurasian Journal of Medicine (Formerly Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi)* 2007; 39 (3): 194-197.
105. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril nötropenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2006: 20(2):98-102.

106. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, Özsüt H, Atay K, Avşar N ve ark. Febril nötrojenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri, *Klinik Derg* 2009;22(3):88-91.
107. Akova M. Kanser hastalarında ve transplantasyon yapılan hastalarda nozokomiyal infeksiyonlar: Doğanay M, Ünal S (eds). Hastane infeksiyonları. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003; 749-765.
108. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar. In topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre İnfeksiyonlar. 3. Bakı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:641-650.
109. De Pauw, BE., Deresinski, SC., Feld, R., et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 834-44.
110. Cometta, A., Zinner, S., Bock, R., et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-52.
111. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infections in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 584-93.
112. Cornely, OA., Wicke, T., Seifert, H., et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with in febrile neutropenia. *Int J Hematol.* 2004; 79(1): 74-8.
113. Bow, EJ., Rotstein, C., Noskin, GA., et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 447-59.

114. Gençer, S., Özer, S., Salepçi, T. ve ark. Febril nötropenik olgularımızın infeksiyonlar ve mortalite yönünden değerlendirilmesi. 6. Febril nötropeni sempozyumu, 24-27 Subat 2005, Program ve Özet Kitabı s.151.
115. Cömert M. Aydoğdu İ. Kuku İ, Yetkin F, Kaya E, Erkurt MA. Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Febril Nötropenik Atakların Değerlendirilmesi (Tek Merkez). XXXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, Özetler Kitabı 83, Antalya, 2012.
116. Klustersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51-59.
117. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 2000;28:367-373.
118. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanches-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-392.
119. Collin BA, Leather HL, Wingard RJ, Ramphal R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:947-953.
120. Klustersky, J. Therapy of infections in cancer patients. 1995: 1-44. In: Klustersky, J., Schimpff, SC., Senn, HJ. (eds). *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker Inc.
121. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:137-143.
122. Velasco, E., Byington, R., Martins, CS., Schirmer, M., Dias, LC., Goncalves, VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-9.
123. Demiraslan H, YıldızO, Kaynar L, ve ark.. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005

Yılı Verileri Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2007;29(5):376-380.

124. Butt, T., Afzal, RK., Ahmad, RN., et al. Bloodstream infections in febril neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 18-22.
125. Rolston KVI, Tarrand JJ. *P. aeruginosa*-still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999;29:463-4.
126. Viscoli C. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1998;102:879-88.
127. Akova M. Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europa: an ever changing scenario. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:50.
128. Viscoli C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res* 1995;79:1-30.
129. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedric C, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *E. faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1363-7.
130. Akova M. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak Gram-negatif bakterilerin dönüşü. 4. Febril nötropeni simpozyumu program ve özet kitabı. 2001 Antalya. Özet no: O-13. Sayfa 65-8.
131. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, et al. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:140-3.
132. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *CID* 2007; 45: 1296–304.
133. Sigurdardottir, K., Digranes, A., Harthug, S., et al. A multicentre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37(6): 455-64.

134. Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteremia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006;12: 217-223.
135. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *IMAJ* 2007;9:424-429.
136. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3793-807
137. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):576-583.
138. Ozyilkan O, Yalçintaş U, Başkan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14:15-9.
139. Akova M, Akan H, Korten V, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
140. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
141. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: A prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30.
142. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus

- amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6:402-9.
143. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31.
  144. Nucci M, Spector N, Bueno AP, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24:575-9.
  145. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):38-43.
  146. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:974–90.
  147. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
  148. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin V or placebo Combined With Pefloxacin. *JAMA* 1994;272:1183-9
  149. Freyer G, Ligneau B, Trillet-Lenoir V. Colony-stimulating factors in the prevention of solid tumors induced by chemotherapy in patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 3-9.
  150. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood* 1996; 87: 3143-3150.
  151. Trillet-Lenoir V, Gren J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29:319-24