

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA ANTİFUNGAL
TEDAVİ YANITLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice BÜLBÜL SARI

Trabzon-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA ANTİFUNGAL
TEDAVİ YANITLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice BÜLBÜL SARI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özlen BALTA

Trabzon-2023

ÖNSÖZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince, yetişmemde emeği geçen ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Özlen BALTA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bana her zaman yol gösteren değerli hocalarıma saygılarımı sunarım.

Her konuda yardımlarını esirgemeyen tez sürecimi kolaylaştıran her zaman yanımda olmaya çalışan Uzm. Dr. Serdar DURAK'a, bilgisini tecrübesini esirgemeyen, kıymetli uzmanlarım Uzm. Dr. Elif YÜCE'ye, Uzm. Dr. Özlem KANBUROĞLU MELETLİ'ye, Uzm. Dr. Yasemin Emür GÜNAY'a, Uzm. Dr. Beyhan GÜVERCİN'e sevgilerimi sunarım.

Hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, uzakları yakın eden, varlıkları ile güç bulduğum candan dostlarım Uzm. Dr. Özlem GÜLER'e, Uzm. Dr. Gülcan VAROL'a, Uzm. Dr. Nida SARAÇOĞLU'na ve en zor anlarımda yol gösteren samimiyetinden şüphe duymadığım Uzm. Dr. Ahmet SERDAROĞLU'na sevgilerimi sunarım.

Beni yetiştiren, varlıklarından her zaman gurur ve onur duyduğum, hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini esirgemeyen; başardığım her iyi işte payları olan çok değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımı anlamlı kılan, yol arkadaşım, eşim Yavuz SARI'ya ve çok kıymetli ailesine sevgilerimi sunarım.

Dr. Hatice BÜLBÜL SARI

Trabzon, 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda akademik ve etik kurallara bağlı kalarak gerçekleştirdiğimi, etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Hatice BÜLBÜL SARI

Trabzon, 2023

ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasında; Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yatarak tedavi edilen nötropenik hastaların febril atakları incelenerek, hastanemizde izole edilen fungal etkenler, fungal enfeksiyonların klinik ve laboratuvar dökümantasyon oranları, antifungal tedavi yanıtları ve fungal enfeksiyonların mortalite üzerine olan etkileri araştırılarak tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya 01.10.2016-30.10.2021 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi hematoloji servisinde yatarak tedavi alan 18 yaş üzeri, mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$, antifungal tedavi başlanmış hastalar ile öncesinde antifungal profilaksi alırken profilaksi tedavisi antifungal tedavi ile değiştirilen 128 hastanın 156 yatış epizodu incelendi. Dahil edilen hastaların demografik özellikleri, primer hastalık tanısı, tedavi ve son durumları, nötropeni süreçleri, fungal enfeksiyon tanısı ve tedavi süreçleri ve mortalite üzerine etkileri değerlendirildi.

Bulgular: 156 yatış epizodu incelenen 128 hastanın 29'unda (%18,6) mortalite gelişmişti ve bunların %75,8'inin nedeni enfeksiyon idi. En sık primer hastalık, %66,7 oranında Akut Myeloid Lösemi (AML) idi. Tüm hastalarda antifungal tedavi başlandığındaki ortalama nötrofil sayısı $497,9 \pm 2590,3/\text{mm}^3$ 'tü. Düşük riskli hematolojik malignensiye sahip hastalarda mortalite oranı daha yüksekti ($p=0,010$). Çalışmamızda 156 yatış epizodunun 85'i (%54,4) yeni tanılı hastalar idi. Mortalite relaps/refrakter olan olan grupta daha yüksekti ($p=0,017$). AML ve Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) risk gruplarının ve Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği (MASCC) skorunun mortalite üzerine etkisi yoktu. C-reaktif Protein (CRP), prokalsitonin düzeylerinin yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,000$). Hastalara başlanan antifungal tedavilerin ampirik veya preemptif yaklaşımla verilmesinin mortalite üzerine etkisi anlamlı değildi. En sık odak akciğer ve en sık izole edilen etken *candida* türleri idi. Galaktomannan pozitifliği ve YRBT bulgusu varlığının mortalite üzerine etkisi anlamlıydı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$). İnvaziv fungal enfeksiyon (İFE) bulgusu olanlarda galaktomannan

pozitifliği %64 oranında mevcuttu ($p=0,000$). Hastalara en sık amfoterisin-b başlanmış idi ve yan etki gelişmesi en sık tedavi modifikasyon nedeniydi.

Sonuç: Hematolojik malignensili febril nötropenik hastaların primer hastalıkları, primer hastalık için aldıkları tedavileri, galaktomannan pozitifliği, CRP ve prokalsitonin düzeyleri, fungal üremeler ile mortalite arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Febril nötropenili hastalarda devam eden ateş her zaman fungal enfeksiyonu göstermeyebilir. Febril nötropenik hastalarda fungal enfeksiyonlar, ateş yanında, CRP ve prokalsitonin biyobelirteçleri, olası odakların dokümantasyonu, etken izolasyonu ile değerlendirilmesi gereken komplike bir süreçtir.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, hematolojik malignite, invaziv fungal enfeksiyonlar, ampirik antifungal tedavi, galaktomannan, preemptif antifungal tedavi

SUMMARY

Objective: The primary objective of this study was to formulate treatment strategies through a comprehensive analysis of episodes involving febrile neutropenic patients admitted to the Hematology Clinic of Karadeniz Technical University Farabi Hospital. This investigation encompassed the examination of fungal agents isolated within our institution, the documentation rates of clinical and laboratory aspects pertaining to fungal infections, the assessment of response to antifungal treatment, and the scrutiny of the influence of fungal infections on mortality.

Materials and Methods: In this retrospective study, we analyzed 156 hospital episodes involving 128 patients aged 18 years or older, characterized by an absolute neutrophil count $<500/\text{mm}^3$. These patients received inpatient treatment at the hematology service of KTU Medical Faculty Farabi Hospital between 01/10/2016 and 30/10/2021. The focus of analysis was on individuals who underwent antifungal prophylaxis and subsequently transitioned to antifungal treatment. The study encompassed an assessment of demographic characteristics, primary disease diagnosis, treatment outcomes, neutropenia processes, fungal infection diagnosis, treatment processes, and the consequential impact on mortality.

Findings: Mortality occurred in 29 (18.6%) out of 128 patients included in the analysis of 156 hospitalization episodes. Upon examining the causes of mortality, infectious factors accounted for 75.8% of cases. Acute Myeloid Leukemia (AML) was the most prevalent primary disease, constituting 66.7% of cases. The mean neutrophil count at the initiation of antifungal treatment was $497.9 \pm 2590.3/\text{mm}^3$ for all patients. Mortality rates were higher among patients with low-risk hematology malignancies ($p = 0.010$). Among the 156 hospitalizations analyzed, 85 (54.4%) involved newly diagnosed patients, and mortality was notably higher in the relapsed/refractory group ($p=0.017$). The impact of AML and Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) risk groups, as well as the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) score on mortality could not be conclusively determined.

A significant relationship was observed between the elevation of C-reactive Protein (CRP) and procalcitonin levels and mortality ($p=0.001$, $p<0.001$, respectively). The influence of empirical or preemptive antifungal treatments on mortality did not reach statistical significance. The lung was identified as the most common infection site, with *Candida* species being most frequently isolated pathogen. Notably, the presence of galactomannan positivity and High-Resolution Computed Tomography (HRCT) findings had a significant impact on mortality ($p=0.002$, $p=0.001$, respectively). Galactomannan positivity was noted in 64% of patients with Invasive Fungal Infection (IFI) finding ($p<0.001$). Amphotericin-B was the most commonly initiated treatment, and the primary reason for the treatment modifications was the occurrence of adverse events.

Results: Significant associations were observed among the primary disease of febrile neutropenic patients, particularly those diagnosed with hematologic malignancies, the specific treatments administered for their primary conditions, galactomannan positivity, as well as levels of CRP and procalcitonin. The presence of persistent fever in patients with febrile neutropenia does not uniformly indicate a fungal infection. The complexities of fungal infection in febrile neutropenic patients necessitate a comprehensive evaluation that integrates factors such as fever, CRP, and procalcitonin biomarkers, along with the documentation of potential infection and the isolation of causative agents. This multifaceted approach is essential for a thorough understanding and management of fungal infections in this patient population.

Keywords: Febrile neutropenia, hematological malignancy, invasive fungal infections, empiric antifungal therapy, galactomannan, preemptive antifungal therapy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
BEYAN	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematolojik Kanserler	3
2.1.1. Miyeloid Neoplaziler	3
2.1.1.1. Miyelodisplastik neoplazmlar (MDS)	3
2.1.1.3. Akut Miyeloid Lösemi (AML).....	4
2.1.2. Lenfoid Neoplaziler.....	4
2.1.2.1. Prekürsör Hücreli Lenfoid Neoplaziler	4
2.1.2.2. Olgun B Hücreli Lenfoid Neoplaziler	5
2.2. Febril Nötropeni (FN)	8
2.2.4. Febril Nötropeni İçin Risk Faktörleri	11
2.2.4.1. Hasta ile ilişkili faktörler	11
2.2.4.2. Hastalık ile ilişkili faktörler	11
2.2.4.3. Tedavi ile ilişkili faktörler.....	12
2.2.5. Febril Nötropenik Hastalarda Ateş Etiyolojisi.....	12
2.2.5.1. Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon (MTE).....	12
2.2.5.2. Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon (KTE).....	13

2.2.5.3. Nedeni Açıklanamayan Ateş (Fever of unknown origin, FUO):	13
2.2.6. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri	13
2.2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	13
2.2.6.2. Temel Laboratuvar Testleri ve Kùltürler	13
2.2.6.3. Radyolojik İncelemeler	14
2.2.6.4. Girişimsel İşlemler.....	14
2.2.6.5. Fungal Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri	14
2.3. Fungal Enfeksiyonlar	15
2.3.1. İnvaziv Fungal Enfeksiyon Tanımları	17
2.3.2 Fungal Enfeksiyonların Tedavi Yaklaşımı	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	35
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
6. KAYNAKÇA	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisarlı Tomografi
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECIL	: Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı
EORTC/MSG	: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kuruluşu/İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Ortak Grubu ve Enfeksiyon Hastalıkları Fungus Çalışma Grubu ve Ulusal Alerji Enstitüsü)
FN	: Febril Nötropeni
GVHD	: Graft-Versus-Host Hastalığı
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
İFE	: İnvaziv Fungal Enfeksiyon
KMML	: Kronik Miyelomonositik Lösemi
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LBL	: Lenfoblastik Lenfoma
MASCC	: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MM	: Multipl Miyelom

MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MPN	: Miyeloproliferatif Neoplazi
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PRSP	: Penisilin Dirençli Pnömonokok
SSC	: Surviving Sepsis Campaign
TdT	: Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
VRE	: Vankomisin Dirençli Enterokok
YRBT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücreleri)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	MASCC Risk Kriterleri	9
Tablo 2:	Febril nötropenik hastaların düşük risk kriterleri	10
Tablo 3:	Febril nötropenik hastaların yüksek risk kriterleri.....	10
Tablo 4:	İnvaziv mantar enfeksiyonları için risk faktörleri.....	17
Tablo 5:	Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri	18
Tablo 6:	Yüksek olası fungal enfeksiyon kriterleri.....	19
Tablo 7:	Hastaların hematolojik malignensi dağılımları.....	23
Tablo 8:	Hematolojik malignensinin mortalite üzerine etkisi.....	24
Tablo 9:	Primer hastalıktaki son durumun mortalite dağılımı	25
Tablo 10:	Primer hastalık için aldığı tedavi ile mortalite arasındaki ilişki ...	26
Tablo 11:	AML hastalarının risk değerlendirmesinin mortalite üzerine etkisi	26
Tablo 12:	ALL hastalarının risk değerlendirmesinin mortalite üzerine etkisi	27
Tablo 13:	MASCC skorlaması ile mortalite arasındaki ilişki	27
Tablo 14:	CRP ve Prokalsitonin kan düzeylerinin mortalite üzerine etkisi ..	28
Tablo 15:	Tedavinin başlanma şeklinin mortalite üzerine etkisi	28
Tablo 16:	Enfeksiyon odaklarının dağılımı ve dökümantasyon yöntemi	29
Tablo 17:	Dökümanite odak tespit edilmesinin mortalite üzerine etkisi.....	29
Tablo 18:	İzole edilen etkenler.....	30

Tablo 19:	Enfeksiyon etkenin izole edilmesinin mortalite üzerine etkisi	30
Tablo 20:	Galaktomannan pozitif hastalar ile İFE bulgusu arasındaki ilişki ...	31
Tablo 21:	Galaktomannan pozitifliği ile mortalite arasındaki ilişki	31
Tablo 22:	YRBT’de İFE bulgusu varlığı ile mortalite arasındaki ilişki.....	32
Tablo 23:	YRBT bulgusu, galaktomannan pozitifliği ve fungus üremesinin mortalite dağılımı.....	32
Tablo 24:	Hastalarda kullanılan antifungal ilaçların mortalite ve tedavi yanıtı dağılımı	33
Tablo 25:	Tedavi modifikasyon nedenleri	34
Tablo 26:	Antifungal tedavi sonrası ateşli gün sayısı ile CRP, prokalsitonin ve tedavi başlanma süresi arasındaki korelasyon analizi.....	34

1. GİRİŞ

Febril nötropeni (FN), hematolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapiye bağlı oluşan en sık komplikasyonlardan biri olup yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1). FN, hematolojik malignitelerin %80'inden fazlasında görülür (2). Hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni, enfeksiyonlarla mücadele yeteneğini azaltıp enfeksiyon riskini artırmaktadır (3,4).

FN, malignitelerin, özellikle de hematolojik malignitelerin, genellikle ilk tanı ve aktif tedavi döneminde görülmekle birlikte, tanıdan hastalığın son aşamasına kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir (5). Nötropenik hastalarda ateş, enfeksiyöz kaynaklı olabileceği gibi altta yatan malignitenin kendisi, kan ürünü transfüzyonu, tümör lizis sendromu, hematoma, tromboflebit, atelektazi, amfoterisin B, G-CSF gibi pirojenik ajanların alınması gibi enfeksiyon dışı nedenlerle de ortaya çıkabilir. Ancak hastaların yaklaşık %40'ında klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı tespit edilememekte olup, enfeksiyon dışı sebepler, antibiyotik tedavisinin gecikmesine neden olmamalıdır (5,6).

Hematolojik maligniteli hastalarda, hematolojik malignite çeşidine ve verilen sitotoksik tedavi rejimlerine göre invaziv fungal enfeksiyon (İFE) sıklığı artmaktadır (7). Akut lösemi teşhisi konulduktan sonra, İFE gelişme riskinin toplam olasılığının, 100 günde %11,1 olduğu tahmin edilmektedir (8,9). Akut lösemili hastalarla karşılaştırıldığında, kronik lösemi, lenfoma ve multipl miyelomu olan hastalarda invaziv mantar enfeksiyon riski daha düşüktür. Yoğun glukokortikoid tedavisi, antitimosit globulin, alemtuzumab, pürin analogları gibi T hücre bağışıklığını baskılayan ajanlar İFE sıklığını artırır (10).

Beklenen nötropeni süresi 7 günden uzun süren, 5-7 gün geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen etiyolojisi olmayan inatçı veya tekrarlayan ateşi olan hastalarda tedaviye ampirik antifungal ajanlar eklenmelidir (5,11,12). Klinik olarak stabil olmayan veya mantar enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda antifungal tedavinin ampirik tedavi için önerilen süreden daha erken başlanması düşünülmelidir (13-15). Bu hastalar İFE açısından araştırılmalıdır (12).

Bu alışmada; Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastenesi Hematoloji Kliniği'nde yatarak tedavi edilen ntopenik hastaların febril atakları incelenerek, hastanemizde izole edilen fungal etkenlerini, fungal enfeksiyonların klinik ve laboratuvar dökümantasyon oranlarını, antifungal tedavi yanıtlarını ve fungal enfeksiyonların mortalite üzerine olan etkilerini araştırarak tedavi stratejilerini geliştirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Kanserler

Hematopoetik neoplazmların, kanıta dayalı tedavi planını yapmak ve prognozunu doğru değerlendirmek için sınıflandırılmaları gereklidir. Eski sınıflamalar doku mimarisine ve sitolojik görünümüne dayanmaktaydı. 1990'lı yıllardan itibaren immunfenotip, sitoloji, moleküler bulgulara dayalı sınıflamalar geliştirilmiştir. Hematolojik neoplazmların tedavi planlanması ve takip için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5. baskı yayınlanmıştır (16).

2.1.1. Miyeloid Neoplaziler

DSÖ 5. baskı miyeloid neoplazileri şu başlıklar altında toplamıştır (16):

1. Klonal Hematopoez
2. Miyeloproliferatif Neoplaziler
3. Mastositoz
4. Miyelodisplastik neoplazmlar (MDS)
5. Miyelodisplastik/Miyeloproliferatif neoplazmlar (MDS/MPN)
6. Akut Miyeloid Lösemi (AML)
7. İkincil Miyeloid Neoplazmalar
8. Eozinofili ve tirozin kinaz gen füzyonları olan miyeloid/lenfoid neoplazmalar
9. Karışık veya belirsiz soydan gelen akut lösemiler

2.1.1.1. Miyelodisplastik Neoplazmlar (MDS)

MDS, hematopoetik kök hücrelerdeki mutasyonlardan kaynaklanan, morfolojik displazi, inefektif eritropoeze bağlı bir veya daha fazla kan hücresinde sitopeniler ile karakterize klonal bir neoplazmadır (17). Mutasyonlar sitotoksik kemoterapiye, radyasyona, çevresel toksinlere (tütün, benzen gibi) maruz kalma ile ilişkili olabilir (18). MDS'nin AML'ye dönüşme riski mevcut olup, insidansı alt tiplerine göre farklılık gösterir (19,20). MDS'de sitopeniler, enfeksiyonlar, yorgunluk, peteşi, purpura, ekimoz gibi klinik belirti ve bulgular görülebilir. Anemi en sık görülen

sitopeni olup yorgunluk, halsizlik egzersiz intoleransı, anjina, baş dönmesi, bilişsel bozukluk ile kendini gösterebilir. Lökopeni ve trombositopeni ile ilişkili sık ağır enfektif tablolar, kanama komplikasyonları görülebilir (21). En sık bakteriyel enfeksiyonlar görülür ve en sık tutulan bölge cilttir (22).

2.1.1.3. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

Akut miyeloid lösemiler, miyeloid seri elemanlarının maturasyonunun kesintiye uğraması ile giden, miyeloid öncüllerin klonal proliferasyonu ile karakterize agresif seyirli hematolojik malignitelerdir. Olgun miyeloid hücrelerde azalma ile kemik iliğinde, periferik kanda ve nadiren diğer dokularda lösemik blastlar ve olgunlaşmamış formların birikmesi söz konusudur. Kemik iliğinde blast yüzdesinin, istisnalar dışında, %20 ve üzeri olması gerekir (23). AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemidir ve bu yaş grubundaki vakaların %80'ini oluşturur (24). Yetişkinlerde ortalama tanı yaşı 65'tir ve yaşla birlikte insidansı artar. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (25). Klinik olarak kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, kolay yorulma, peteşi, ekimoz, değişken şiddette enfeksiyonlar, hemorajik komplikasyonlar, diş eti hipertrofisi, ateş (varsa çoğu zaman enfeksiyonla ilişkili), simetrik gezici artrit, nadir de olsa kemik ağrıları, miyeloid sarkom, lenfadenopati, organomegali görülebilir. Hastaların kan tablosunda tümör lizis sendromuna bağlı hiperfosfatemi, hiperürisemi, hiperkalemi görülebilir. Periferik kanda sitopeniler ve lökositoz görülebilir (26).

2.1.2. Lenfoid Neoplaziler

Lenfoid neoplazmlar, Lenfoid tümörler kemik iliğini tutabilecek şekilde ilerleyebilir veya kemik iliğinden ortaya çıkan bir lenfoid lösemi ekstarmedüller tutulum ile lenfoid kitle oluşturabilir (27).

2.1.2.1. Prekürsör Hücreli Lenfoid Neoplaziler

Lösemi veya lenfoma olarak ortaya çıkabilen lenfoid neoplazmlar, akut lenfolastik lösemi/lenfoblastik lenfoma (ALL/LBL) olarak adlandırılır. Hastada kitle lezyonu ve kemik iliğinde %20'den az blast varsa lenfoma (LBL) olarak tanımlanırken, %20 ve daha fazla blast olan vakalar kitle lezyonu olsun veya olmasın ALL/LBL olarak tanımlanır ve bu iki hastalık birbirine dönüşebilir (28).

B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)/ Lenfoblastik Lenfoma (LBL)

ALL'nin dünya çapındaki insidansı 1-5/100.000 olarak tahmin edilmekte olup vakaların yaklaşık üçte ikisi B hücrelerinden köken almaktadır. B hücreli ALL/LBL vakalarının yaklaşık dörtte üçü 6 yaşından küçük çocuklar olup 60 yaşından sonra ikinci bir pik yapmaktadır (29). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. B hücreli ALL/LBL'nin nedeni bilinmemekle beraber radyasyona maruz kalmak gibi çevresel faktörler veya tanımlanmamış enfeksiyöz ajanlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (30). Hastalarda kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna sekonder semptomlar, mediastinal, plevral tutulum, gonadal tutulum, sindirim sistemi tutulumu, böbrek tutulumu görülebilir. Akım sitometride B hücre antijenleri [CD19, sitoplazmik CD79a, sitoplazmik CD22, CD10, CD24, PAX5 ve TdT (terminal deoksitransferaz), CD20 ve CD34] pozitif, T hücre antijenleri negatiftir (31).

T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)/Lenfoblastik Lenfoma (LBL)

Prekürsör T hücreli ALL/LBL, erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülen, geç çocukluk ergenlik ve genç erişkinlik döneminin hastalığıdır (32). Erişkin ALL/LBL'lerin %25'ini ve non-hodgkin lenfomaların (NHL) %2'sini oluşturur (28). Hastalar genellikle servikal, supraklavikular, aksiller lenfadenopati veya mediastinal kitle ile başvururlar. Mediastinal kitleler genellikle ön mediasten yerleşimli büyük kitleler olup plevral effüzyonla ilişkilidirler. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda MSS tutulumu sıklıkla mevcuttur ve tutulum leptomeningeal şekilde olur, parankimal tutulum nadirdir (33). Hastaların yaklaşık yarısında yorgunluk, kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi sistemik semptomlar mevcuttur (34). Akım sitometride lenfoblastlar tipik olarak CD7 ve sitoplazmik CD3 pozitifdir. CD3 tamamen soya özgü olup tanıyı doğrulamak için kullanılmaktadır (34).

2.1.2.2. Olgun B Hücreli Lenfoid Neoplaziler

DSÖ, olgun B hücreli lenfoid neoplazileri kısaca şu başlıklar altında toplamıştır (27):

- Kronik lenfositik lösemi (KLL)/küçük lenfositik lenfoma (SLL)
- Lenfoplazmositik lenfoma (LPL)
- Splenik B hücreli lenfomalar ve lösemiler
- Foliküler lenfoma
- Mantle hücreli lenfoma
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- Burkitt lenfoma
- Hodgkin lenfoma
- Multipl miyelom

Foliküler Lenfoma

Foliküler lenfoma, germinal merkez B hücrelerinden kaynaklanan hem sentrositleri hem de sentroblastları içeren heterojen yapıya sahip lenfoid neoplazmadır. Non-hodgkin lenfomaların (NHL) ikinci en yaygın alt tipidir. NHL'lerin yaklaşık %22'sini oluştururlar (35). Ortalama tanı yaşı 65'tir (36). Klinik olarak hastalar aksillar, servikal, inguinal bölgelerde ağrısız periferik lenfadenopati ile başvururlar. Hiler ve mediastinal bölgeler sıklıkla tutulur. Lenfatik organlar ve kemik iliği dışında organ tutulumu nadirdir (37).

Mantle Hücreli Lenfoma

Mantle hücreli lenfoma, lenf nodları, ektranodal organları, periferik kan ve kemik iliğini tutabilen ve tutulumuna göre klinik veren NHL alt tipidir. NHL'ların yaklaşık %5-10'unu oluşturur (38). Tipik olarak BCL2, CD5 ve nükleer siklin D1'i eksprese eden küçük lenfoid hücrelerden oluşur. Erkeklerde daha sıktır ve ortalama tanı yaşı 63'tür (38). Mantle hücreli lenfoma, orta derecede agresif seyirlidir. Yoğun tedavi sonrası ortalama sağ kalım 8-10 yıldır (39).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), NHL'ların %25'ini oluşturan en yaygın alt tipidir (40). Erkeklerde daha sıktır. Ortalama başvuru yaşı 70'tir (41). Sıklıkla boyunda, karında veya mediastende hızla büyüyen kitle ile prezente olur (42). Sistemik semptomlar, kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler görülebilir (43). Vakaların %40'ında hastalık ektranodal ekstrapredüller olarak ortaya çıkar (44). DBBHL büyük, transforme B hücrelerinden oluşan yüksek proliferasyon hızına sahip heterojen bir tümör grubudur. Tanı için biyopsi esastır (45).

Burkitt Lenfoma

Burkitt lenfoma, kromozom 8 üzerindeki MYC geninin translokasyonu ve deregülasyonu ile karakterize, oldukça agresif B hücreli non-Hodgkin lenfomadır. Proliferasyon hızı %95'in üzerindedir (27). Tümör hücreleri, B hücresi ile ilişkili antijenleri (CD19, CD20, CD22, CD79a), germinal merkezle ilişkili belirteçleri (CD10 ve BCL6) eksprese eder. Tanı için doku biyopsisi gereklidir (37).

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma histopatolojik olarak malign Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinin bulunduğu lenfoid neoplazmalardır (27). Tüm lenfomaların %10'unu oluşturur (41). Genç erişkinlerde görülme sıklığı daha fazla olup ortalama tanı yaşı 39'dur. Klasik tip ve nodüler lenfosit baskın hodgkin lenfoma olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Klasik tip vakaların yaklaşık %90'nını oluşturur ve patoloji görünümüne göre nodüler sklerozan, mixed hücreli, lenfositten zengin ve lenfositten fakir olmak üzere dört alt tipi mevcuttur (37). Hastalar sıklıkla boyun bölgesinde olan ağrısız lastik kıvamında lenfadenopati ile başvururlar (46). HRS hücrelerinde CD30 eksprese edilir (47).

Multipl Miyelom

Multipl miyelom (MM) monoklonal immüoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. MM hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. Erkeklerde kadınlardan sık görülür. Tanı anındaki

ortalama yaşı 65'tir (48). Hastalar genellikle anemi, yorgunluk, kemik ağrıları, patoloji kırıklar, hiperkalsemi, renal yetmezlik, kilo kaybı gibi semptom ve bulgular ile başvururlar (49). MM hastalarında hipogamaglobulinemi, bozulmuş lenfosit ve plazma hücresi fonksiyonu nedeniyle immun disfonksiyon mevcuttur ve bu durum hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir (50).

2.2. Febril Nötropeni (FN)

Ulusal Febril Nötropeni Derneği Çalışma Grubu ve IDSA kılavuzu febril nötropeniye MNS'nin 500 μ L'nin altında olması veya 500-1000/ μ L arasında olup 24-48 saat içinde 500 μ L'nin altında düşmesi beklenen hastalarda herhangi bir çevresel faktör olmaksızın bir saatlik süre boyunca oral ölçümle 38,0°C ile 38,2°C arasında olması veya tek bir ölçümle 38,3°C ve üzeri ateş varlığı olarak tanımlamaktadır (4,5,51).

FN, hematolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapiye bağlı oluşan en sık komplikasyonlardan biri olup yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1). Hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni, enfeksiyonlarla mücadele yeteneğini azaltıp enfeksiyon riskini artırmaktadır. Nötropenin yanı sıra bu hasta grubunu enfeksiyona açık hale getiren birçok neden daha vardır. Bunlar arasında, uygulanan sitotoksik kemoterapiler, kemik iliği tutulumu, hipogamaglobulinemi, T-hücre disfonksiyonu, mukozal hasar, invaziv girişimler, hastane mikroflorasındaki mikroorganizmaların hastanın endojen florasında kolonize olması sayılabilir (3,4). Nötropenik hastalarda, ateş genellikle enfeksiyonun ilk ve tek belirtisi olup ateş varlığı enfeksiyon kaynaklı kabul edilerek ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanmalıdır (3,5,11,52). ASCO ve SSC'in uluslararası kılavuzu febril nötropeni ile başvuran hastalarda, başvuruyu takiben en geç bir saat içinde uygun antibiyotik tedavisine başlanmasını önermektedir. Tedavideki gecikmeler hastalarda sepsise doğru gidişi hızlandırmaktadır (53,54).

Febril nötropenik hastalarda başvuru sırasında risk sınıflaması yapılması takip ve tedavinin planlanmasında önem arz etmektedir (11,51,55). En sık kullanılan risk sınıflaması Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği (MASCC)'nin sınıflamasıdır (56). Bu sınıflamada hastalar yüksek ve düşük risk olmak üzere iki

gruba ayrılmaktadır. MASCC skorumda sisteminde nötrofil sayısı, 500/mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Skorumda maksimum puan 26 olup, puanı 21'in altında olan hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilir (51,57,58). Pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %36, duyarlılığı %71, özgüllüğü %68'dir. Yüksek riskli hastaların hastanede yatırılarak intravenöz geniş spektrumlu antibiyotiklerle, düşük riskli hastaların ise ayaktan oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi önerilir (11,51,55). Düşük riskli hastalarda ayaktan oral tedavi verilmesine engel teşkil edecek durumlar; hemodinamik instabilite, lokalize enfeksiyon varlığı, oral intolerasyon, yeni gelişen klinik semptom ve bulgular, başlangıç ampirik tedaviye duyarlı olmayan mikrobiyolojik türlerin izolasyonudur (1). MASCC kriterleri Tablo 1'te sunulmuştur.

Tablo 1: MASCC Risk Kriterleri

Değişken	Puan
1- Febril nötropeniye ait semptomlar	
- Asemptomatik	5
- Hafif semptomlar	5
- Orta derecede semptomlar	3
- Ağır semptomlar	0
2- Hipotansiyon olmaması (>90 mmHg)	5
3- KOAH olmaması	4
4- Solid tümör varlığı veya hematolojik hastalık varlığında fungal enfeksiyon geçirmemek	4
5- İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
6- Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
7- 60 yaş altında olmak	2

MASCC skoru >21 ve bakteremiyesi olan düşük riskli hastalarda toplam komplikasyon oranı %18 ve ölüm oranı %3 iken MASCC skoru <21 olan hastalarda toplam komplikasyon oranı %49, ölüm oranı ise %30'dur (59). Hastaların risk sınıflamasının yapılması prognozu tahmin etmede ve hastalığın yönetimi açısından önem arz etmektedir. Bu açıdan IDSA 2002 kılavuzuna ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009 Kılavuzu'na göre febril nötropenik hastaların düşük risk kriterleri Tablo 2'de ve yüksek risk kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir (60,61).

Tablo 2: Febril nötropenik hastaların düşük risk kriterleri

IDSA 2002 kılavuzuna göre Düşük Risk Kriterleri	NCCN 2009 kılavuzuna göre Düşük Risk Kriterleri
- Mutlak monosit sayısı $>100/\text{mm}^3$ - PA akciğer grafisi normal - Hepatik ve renal fonksiyon testleri normal - Beklenen nötropeni süresi 10 günden daha kısa - Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması - Kemik iliğinin erken dönemde düzelmesi - Malign hastalığın remisyonda olması - Nörolojik veya mental değişiklik olmaması - Hastalığa ait belirti olmaması - Karın ağrısı olmaması - Şok, hipotansiyon, pnömoni veya diğer organ enfeksiyonları, bulantı ve kusma olmaması	Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı - Ateş gelişiminde hastanın hastane dışında olması - Komorbidite yokluğu - Beklenen nötropeni süresinin 7 günden az olması - Performansının iyi olması - Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması Veya - MASCC skorunun >21 olması

Tablo 3: Febril nötropenik hastaların yüksek risk kriterleri

IDSA 2002 kılavuzuna göre Yüksek Risk Kriterleri	NCCN 2009 kılavuzuna göre Yüksek Risk Kriterleri
- MNS ≤ 100 hücre/microL ve 7 günden uzun sürmesi bekleniyorsa - Hemodinamik instabilite - Şiddetli mukozit varlığı (yutma güçlüğüne ve şiddetli ishale neden olan) - Karın ağrısı, mide bulantısı, kusma veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar - Yeni başlayan nörolojik veya mental durum değişiklikleri - İntravasküler kateter enfeksiyonu - Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksi - Altta yatan kronik karaciğer hastalığı veya böbrek hastalığı kanıtı (aminotransferaz seviyeleri normal değerlerin >5 katı, kreatinin klerensi <30 mL/dk)	- Ateş gelişimi sırasında hastanede yatıyor olma - Komorbidite veya klinik instabilite - MNS ≤ 100 hücre/microL ve 7 günden uzun süren nötropeni beklenmesi - Altta yatan kronik karaciğer hastalığı veya böbrek hastalığı kanıtı (aminotransferaz seviyeleri normal değerlerin >5 katı, kreatinin klerensi <30 mL/dk) - Kontrolsüz progresif kanser (Tam remisyonda olmayan herhangi bir lösemik hasta veya >2 kemoterapi kürü sonrası progresif lösemi dışı hastalık) - Klinik olarak pnömoni veya diğer komplike enfeksiyon varlığı - Son iki ay içinde Alemtuzumab tedavisi almış olmak - Derece 3/4 mukozit - MASCC risk indeks puanı <21

2.2.4. Febril Nötropeni İçin Risk Faktörleri

Hematolojik malignitesi olan hastalarda, enfeksiyon gelişme riski ve ciddiyeti; patojenin virülansı, konağın bozulmuş savunma mekanizması, hastalık evresi, alınan kemoterapötiklerin potansi, komorbidite gibi birçok nedene bağlıdır. Bu riskler genel olarak hasta ile ilişkili faktörler, hastalık ile ilişkili faktörler, tedavi ile ilişkili faktörler olmak üzere üç başlıkta değerlendirilebilir (62).

2.2.4.1. Hasta ile ilişkili faktörler

İleri yaş, komorbidite, cinsiyet, beslenme, performans gibi hasta ile ilişkili faktörler nötropenik hastalarda enfeksiyon riski açısından önem arz eder. Özellikle 65 yaş üzeri hastalarda T ve B hücrelerinin doğal fonksiyonlarının bozulması, daha kırılgan olması ve komorbid hastalıklara sahip olmaları hastaları enfeksiyonlara daha açık hale getirmektedir. Komorbid hastalıkların olması malign hastalıkta febril nötropeni atağı geçirme riskini arttırmaktadır (62,63). Performans durumu da risk değerlendirilmesinde dikkate alınan faktörlerdendir. Performansı düşük hastalarda (ECOG ≥ 2) risk artmaktadır (62). Yetersiz beslenme (Albümin <35 g/L) ciddi enfeksiyon ve komplikasyonların gelişmesi açısından kritik bir risk olarak kabul edilmektedir. Başlangıçtaki düşük vücut kitle indeksi ve tedavi epizotlarındaki belirgin kilo kaybı yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (64). Hastaların bir epizotta nötropenik ateş atağı geçirmiş olması diğer epizotlarda geçirme olasılığını artırmaktadır. Ayrıca hastanenin durumu, ekipman, eğitimli personel, ilaca ulaşım gibi faktörler de risk açısından önem arz etmektedir (64).

2.2.4.2. Hastalık ile ilişkili faktörler

Hastalık ile ilişkili faktörler arasında hastalığın türü, evresi, remisyon durumu ve tedavi yanıtı sayılabilir. En sık AML ve MDS gibi kemik iliğini baskılayan hastalıklarda (%85-95) nötropenik ateş görülür (65). Akut lösemide kemik iliğinde anormal olgunlaşmış ve düzensiz proliferatif olgunlaşmamış hücreler, nötropeniye bozulmuş granülosit fonksiyonuna neden olur. Ayrıca olgunlaşmamış miyeloid hücreler, antijene özgü T hücre yanıtını inhibe eder. Bu hastalarda immünglobulin eksikliği de olabilir. En çok etkilenen IgG ve IgM'dir. Hastalar tam remisyonunda olsalar

bile hastalık ve/veya tedavi ilişkili humoral bağışıklıkta defekt olabilir. AML hastalarında ALL'ye kıyasla nötropeni sıklığı artmıştır (55). Febril nötropenin diğer sık görüldüğü hematolojik hastalıklar ise yüksek dereceli lenfoma (%35-71), non-hodgkin lenfoma / MM (%26), Hodgkin lenfoma (%15)'dir (66). İleri evre malign hastalık, remisyonda olmama, tedavi yanıtının olmaması febril nötropeni riskini artırmaktadır (66).

2.2.4.3. Tedavi ile ilişkili faktörler

Malign hastalarda verilen sitotoksik tedavi rejimleri hem kemik iliğini baskılayarak hem de mukozal hasar oluşturarak hastaları enfeksiyonlara açık hale getirmektedir. Nötropeni açısından riski yüksek kemoteropötikler arasında antrasiklinler, sisplatin, ifosfamid, siklofosfamid, etoposid, sitarabin sayılabilir (55). Verilen rejim, rejimin doz yoğunluğu, mukozitin süresi ve derecesi, sitopenin süresi ve derinliği (7 günde uzun MNS'nın 100/mcL altında, mutlak lenfosit sayısının 700/mcL altında, mutlak monosit sayısının 150/mcL altında olması) gibi faktörler riski artırmaktadır. Mukozal bariyerde oluşan hasar, gastrointestinal sistemde kolonize olmuş fırsatçı patojenlerin translokasyonuna sebep olur. Mevcut tedaviler ve tedavi sürecinde alınan antibiyotikler fırsatçı patojenlerin kolonizasyonuna mikrobiyal çeşitlilik kaybına neden olmaktadır. Ayrıca tedavi sürecinde açılan damar yolları, santral venöz kateterler, üriner kateterizasyon gibi girişimsel işlemler de immünitesi baskılı hastalar için patojenlerin giriş kapısıdır (55,66)

2.2.5. Febril Nötropenik Hastalarda Ateş Etiyolojisi

2.2.5.1. Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon (MTE)

Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif / negatif olan, ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlardır (67).

2.2.5.2. Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon (KTE)

Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği enfeksiyonlardır (pnömoni, sinüzit, perianal enfeksiyon v.b.) (67).

2.2.5.3. Nedeni Açıklanamayan Ateş (Fever of unknown origin, FUO):

Gösterilebilmiş mikrobiyolojik, klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanır (67).

2.2.6. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri

2.2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

Febril nötropeni ile başvuran bir hastada ateş odağı olabilecek nedenler sorgulanmalıdır. Hastadan alınan ayrıntılı anamnez ile semptomları sorgulanmalı; özellikle solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, mukozalar, göz dibi, perine ayrıntılı olarak muayene edilmelidir.

2.2.6.2. Temel Laboratuvar Testleri ve Kültürler

Hastaların başvuru anında hemogram, periferik yayma, renal fonsiyonlarını değerlendirmek için kreatinin, kan üre azotu (BUN), elektrolitler; hepatik fonksiyonlarını değerlendirmek için transaminazlar, bilirubinler, PT, PTT, INR, idrar analizi yapılmalıdır. Bu şekilde inceleme hem hastanın destek tedavisini vermek hem de ilaç toksisitesini değerlendirmek için önem arz etmektedir. Öykü ve fizik incelemede olası bir odak var ise idrar, boğaz, yara kültürü, dışkı mikroskopik incelemesi ve kültürü, balgam incelemesi ve kültürü gibi tetkikler etken izolasyonu için istenmelidir. Ateş ile başvuran nötropenik hastada yarım saat aralıklar ile iki farklı bölgeden ikişer set aerop, anaerop kan kültürü, hastaların santral kateteri mevcut ise eş zamanlı kateter kültürleri de alınmalıdır. Semptom ve bulgu varlığında gerekirse hastalara bronkoalveolar lavaj yapılmalı ve örnek alınmalıdır. Santral sinir sistemi bulguları olan hastalarda lomber ponksiyon ile BOS incelemesi ve kültürleri alınmalıdır. Sürveyans kültürleri rutin olarak önerilmemektedir. Ancak, bu kültürler çoklu ilaca dirençli bakterilerin [metisilin dirençli stafilokokus aureus (MSRA), vankomisin dirençli enterokok (VRE), penisilin dirençli pnömokok (PRSP) gibi] veya

invaziv mantarların (*aspergillus* spp gibi) yüksek oranda bulunduğu merkezlerde önemli olabilir (51,68–70).

2.2.6.3. Radyolojik İncelemeler

Hastaların semptom ve bulgularına yönelik radyolojik incelemeler de olası odak tespitine yardımcı olmaktadır. Posteroanterior grafi, tomografi, gerekirse manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi gibi tetkikler gerekli olabilir. Posteroanterior grafi normal olan hastaların yaklaşık yarısında yüksek rezolüsyonlu tomografide (YRBT) pnömoni odağı tespit edilmektedir. İnvaziv fungal enfeksiyonlardan olan *aspergillus* için akciğerde hava-hilal görüntüsü (71), hepatosplenik kandidiyazis varlığında batın görüntülemesinde dalakta boğa gözü görüntüsü karakteristik bulgulardır (70). Karın ağrısı olan olgularda tomografide tifilitis düşündürülen mukozal kalınlaşma görülebilir (69,70).

2.2.6.4. Girişimsel İşlemler

Hastalardan gereği halinde invaziv işlemler ile örnekler alınmalıdır. Örneğin; bronkoalveolar lavaj, sürüntü ve transbronşiyal biyopsi ile alınan örnekler histopatolojik sitolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenir. Özefajit düşünülen hastada endoskopi işlemi ile sürüntü ve doku örnekleri alınabilir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülen olgularda lumbal ponksiyon ile alınan BOS örneğinde antijen testleri moleküler tanı yöntemleri gereği halinde beyinde doku biyopsisi ile histopatolojik mikrobiyolojik incelemeler yapılabilir (69,70).

2.2.6.5. Fungal Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri

Fungal enfeksiyonların tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve serolojinin yeri vardır. Fungal enfeksiyonların kültür ile izolasyonu uzun ve bazen de yetersiz olmaktadır. Bu durumda serolojik testlerin kullanımı erken tanı ve tedavi gecikmemesi açısından faydalı olmaktadır. Serolojik testler arasında beyin omurilik sıvısında (BOS) ve serumda kriptokokkus neoformansın kapsül polisakkarit antijeninin tayini, serumda *aspergillus* galaktomannan antijeninin tayini, serum ya da plazmada 1,3-beta-D glukan düzeyinin saptanması sayılabilir (72). Galaktomannan, *Aspergillus* hücre duvarlarının önemli bir bileşeni olan bir polisakkarittir. Testi optik yoğunluğuna göre bir oran

olarak yorumlanan bir optik okuma ile gerçekleştirilir ve ve kesim değeri 0,5 ile 0,7 olarak kabul edilir. Yapılan bir meta-analizde testin duyarlılığı %82, özgüllüğü %81 olarak bulunmuştur (73). Galaktomannan testi değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken durumlar mevcuttur:

- Antifungal tedavi ile eş zamanlı bakıldığında duyarlılığı azalır (74),
- Piperasilin-tazobaktam ile çapraz reaksiyon gösterdiği için yanlış pozitiflik olabilmektedir (75).
- Ascomycetes, penicilium türleri, histoplasma capsulatum gibi mikroorganizmalar ile çapraz reaksiyon gösterdiği için yanlış pozitiflik olabilmektedir (76–78).
- Kemoterapi veya graft-versus-host hastalığı (GVHD) nedeniyle gastrointestinal sistem mukoziti olan hastalarda yanlış pozitiflik olabilir (79).
- Sodyum glukonat içeren buzlu dondurma tüketimi varlığında yanlış pozitiflik olabilmektedir (80).
- Çocuklarda yanlış pozitiflik olabilmektedir (81).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi de diğer bir tanı yöntemidir. İnvaziv aspergilloz için galaktomannan ve PCR birlikte değerlendirildiğinde özgüllüğü %98, iki pozitif galaktomannan sonucunun özgüllüğü %95 veya iki pozitif PCR sonucunun özgüllüğü %93'tür (82). Yapılan çalışmalar hematolojik malignitesi olan yüksek riskli hastalarda haftada iki kez galaktomannan bakılmasını önermektedir.

2.3. Fungal Enfeksiyonlar

Hematolojik maligniteli yüksek riskli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden bir tanesi de hem yüzeyel hem invaziv fungal enfeksiyonlardır. Hematolojik malignite çeşidine ve verilen sitotoksik tedavi rejimlerine göre İFE sıklığı artmaktadır (7). İFE'li hastalarda erken tedaviye başlamanın mortalite üzerine önemli bir etkisi vardır. Bu durum profilaksi, ampirik, hedefe yönelik tedavi gibi farklı tedavi

stratejilerinin paralel kullanımının benimsenmesine neden olmuştur. Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, İFE ile ilişkili mortaliteyi azaltmanın ilk adımıdır. Örneğin invaziv aspergilloz için yüksek riskli gruplar; remisyon indüksiyon kemoterapisi alan AML veya MDS hastaları, remisyona ulaşmak için çok sıra kemoterapi rejimi alan AML hastaları, çoklu eritrosit transfüzyonlarından kaynaklanan aşırı demir yüklenmesi, kemoterapiye başlamadan önce kronik nötropeni varlığı, önceki tedavi sırasında aspergilloz olması, allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalar, solid organ nakli yapılan hastalar ve diğer ciddi uzun süreli immunsupresyon durumuna sahip hastalar olarak sayılabilir. Diğer bir sık karşılaşılan fungal enfeksiyon olan invaziv kandidiyaz için yüksek riskli gruplar; hematolojik maligniteye sahip olma, nötropeni, 1 ayıktan küçük veya 65 yaşından büyük ve yakın zamanda karın cerrahisi geçiren hastalar, santral venöz kateterin olması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, uzun süre yoğun bakımda yatış ve total parenteral beslenme yapılan hastalar olarak sayılabilir (83).

Yüksek riskli hastalarda en sık karşılaşılan iki etken yaklaşık %95 oranında mayalardan *candida* türleri ve küflerden *aspergillus* türleridir (83). *Candida* normalde mukozal yüzeylerde ve deride kolonize olan zararsız maya türü olmasına rağmen mukozaların veya derinin bütünlüğü bozulması halinde invazyona ve hematojen yayılımı yol açabilen bir patojendir. *Candida* türlerinin yayılımı çoğunlukla sitotoksik tedavinin oluşturduğu mukozal hasar sonucu gastrointestinal sistemden translokasyon ile olmaktadır. Kandidemi invaziv kandidiazisin en sık görülen klinik bulgusudur. Daha az sıklıkla kronik dissemine kandidiyaz görülür (83). *Aspergillus*, hematolojik maligniteleri olan hastalarda en yaygın küf patojenidir. Hastalığın evresine göre invaziv aspergilloz riski değişmektedir. Örneğin, kurtarma tedavisi alan relaps refrakter hastalarda risk en yüksek, indüksiyon tedavisi alanlarda risk düşük, konsolidasyon tedavisi alanlarda da ise risk en düşüktür (83). Akut lösemili hastalarla karşılaştırıldığında, kronik lösemi, lenfoma ve multipl miyelomu olan hastalarda invaziv mantar enfeksiyonu riski daha düşüktür (83,84). *Aspergillus* türleri inhalasyon yoluyla bulaşır ve en sık klinik görünüm pnömonidir. Akciğerde tipik olarak infiltrasyonu çevreleyen buzlu cam dansiteleri (halo işareti), hava-hilal işaretleri, fokal hava sahası konsolidasyonu olan/olmayan bir veya daha fazla nodül görünümü mevcuttur. Diğer belirtiler arasında sinüzit, lokalize deri ülserleri, deri altı nodüller,

serebral enfarktüs, fulminan yayılmış hastalık yer alır (83). Diğer mantar türlerinden olan *Mukormikoz* ajanları, hematolojik maligniteleri olan hastalarda küf enfeksiyonlarının ikinci en yaygın nedenidir. *Mukormikoz* hayatı tehdit eden rino-orbital, pulmoner, serebral ve dissemine enfeksiyona neden olabilir (85,86). *Pnömosisits jirovecii* hematolojik maligniteli hastalarda nadiren görülen bir patojendir. Klinik olarak ateş, kuru öksürük, görüntülemelerde lokalize infiltrasyonlar, pnömoseller, diffüz interstisyel pulmoner infiltrasyon görülür (87). İnvaziv mantar enfeksiyonları için risk grupları Tablo 4’te verilmiştir (88).

Tablo 4: İnvaziv mantar enfeksiyonları için risk faktörleri

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
AML (özellikle ilk indüksiyonda)	ALL	Solid organ tümörleri
GVHD	KLL	Otolog kök hücre nakli
Allojenik kök hücre nakli	Alta yatan akciğer hastalığı, KOAH	Multipl miyelom
Uzamış nötropeni	MDS	Kronik miyeloproliferatif hastalıklar
Kalp, akciğer, karaciğer nakli	HIV enfeksiyonu	Bağ doku hastalıkları
	Yoğun bakımda yatış	Hodgkin lenfoma
	Lenfoma	Böbrek nakli

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, GVHD: graft versus host hastalığı, HIV: Human Immunodeficiency Virus, KLL: Kronik lenfositik lösemi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı MDS: Miyelodisplastik sendrom

2.3.1. İnvaziv Fungal Enfeksiyon Tanımları

İnvaziv fungal enfeksiyonlar EORTC/MSG en son 2008 yılında uluslararası tanımlamalar yapmıştır (7,89). Buna göre İFE’ler olası, yüksek olası ve kanıtlanmış olmak üzere üç başlık altında tanımlamıştır (7,89). Tablo 5 ve Tablo 6’da tanı kriterleri gösterilmiştir (7).

Tablo 5: Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon kriterleri

Analiz ve örnek	Küfler	Mayalar
Mikroskopik analiz		
Steril materyal	İğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarını gösteren hif ya da maya benzeri yapıların görülmesi	Normalde steril kabul edilen vücut bölgelerinden alınan (muköz membranlar dışında) iğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde hif ya da maya hücreleri görülmesi
Kültür		
Steril materyal	Bronkoalveolar lavaj sıvısı, kraniyal sinüs materyali ve idrar dışında steril vücut bölgelerinden steril koşullarda alınan örnekte küf üremesi	Enfeksiyöz hastalık sürecinde klinik ya da radyolojik olarak anormal bulunan, normalde steril olan vücut bölgesinden steril şartlarda (taze örnek-son 24 saat içinde alınan) alınan örnekte maya üremesi
Kan	Kan kültürü örneğinde küf üremesi	Kan kültüründe maya ya da maya benzeri fungus üremesi
Serolojik analiz		
Beyin omurilik sıvısı	Uygulanamaz	Dissemine kriptokokoz tanısında BOS'ta kriptokokal antijen pozitifliği

Tablo 6: Yüksek olası fungal enfeksiyon kriterleri

Konak faktörleri
• Nötrofil sayısının <500/mm³ ve nötropenin >10 gün olması • Allojenik kök hücre nakli alıcısı olmak • Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (>3 hafta, en az 0,3 mg/kg/gün dozda) • Son 90 gün içinde T hücre baskılayıcı tedavi • Ailesel ciddi immün yetmezlik
Klinik kriterler
<u>Alt solunum yolu enfeksiyonu</u> Bilgisayarlı tomografi (BT)'de aşağıdaki bulgulardan en az birinin saptanması, • Çevresinde halo işareti olsun/olmasın, yoğun içerikli, iyi sınırlı lezyon • Hava-hilal bulgusu • Kavite
<u>Trakeobronşit</u> • Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak ya da skar varlığı
<u>Sinonazal enfeksiyon</u> Görüntülemelerde sinüzit ile aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı, • Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil) • Siyah skar içeren nazal ülserasyon • Paranasal sinüslerden kemik bariyerlere ya da orbitaya uzanan lezyon
<u>Santral sinir sistemi enfeksiyonu</u> Aşağıdakilerden en az birinin varlığı, • Görüntülemelerde fokal enfeksiyon varlığı • Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da BT'de meningeal tutulum
<u>Dissemine kandidiyazi</u> Son iki haftada gelişen kandidemi atağı sonrası aşağıdakilerden en az biri olması, • Karaciğer ve dalakta küçük, hedef benzeri apseler • Göz dibi incelemesinde ilerleyici retinal eksudasyon
Mikolojik kriterler
<u>Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi ya da kültür)</u> • Balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, fırça örnekleme ya da sinüs aspirasyon örneğinde küf varlığı • Küf düşündüren fungal eleman varlığı • Kültürde küf üremesi (<i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> ya da <i>Scedosporium</i> türleri)
<u>İndirekt testler (antijen ya da hücre duvar elemanı araştırılması)</u> Aspergilloz • Plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı ya da BOS'ta galaktomannan antijeni saptanması • Serumda beta-glukan saptanması

2.3.2 Fungal Enfeksiyonların Tedavi Yaklaşımı

Fungal tedaviler profilaksi, ampirik, teşhis odaklı veya yönlendirilmiş olabilirler. FN’de beklenen nötropeni süresi 7 günden uzun süren, 5-7 gün geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen etiyolojisi olmayan inatçı veya tekrarlayan ateşi olan hastalarda tedaviye ampirik antifungal eklenmelidir (5,11,12). Klinik olarak stabil olmayan veya mantar enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda antifungal tedavinin ampirik tedavi için önerilen süreden daha erken başlanması düşünülmelidir (13–15). Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (ECIL) yönergeleri, ampirik tedavi için kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B’yi önermektedir (90).

Teşhis odaklı tedavi, mantar enfeksiyonu seroloji (galaktomannan, pozitif beta-D-glukan) veya PCR gibi yöntemler ile ortaya konulduğunda verilen tedavidir. Yönlendirilmiş tedavi, kanıtlanmış mantar hastalığı olan hastalarda verilen tedavidir. İnvaziv *candidiyazis* için, ekinokandinler birinci basamak tedavidir, ancak duyarlı olması halinde tedavi flukonazole dönüştürülebilir. Vorikonazol invaziv *aspergilloz* için birinci basamak tedavidir. *Mukormikoz* tedavisinde lipozomal amfoterisin B birinci basamak tedavidir fakat mümkünse cerrahi debridman önerilmektedir. *Pnömosistis jirovecii* tedavi tolere edildiği sürece trimetoprim-sulfametoksazol ile tedavi edilir (55). Allojenik kök hücre nakli yapılan, yoğun remisyon indüksiyon tedavisi veya kurtarma tedavisi verilen akut lösemili hastalarda; invaziv *candidiyazis* için flukonazol, invaziv *aspergilloz* için posakonazol profilaktik tedavi olarak önerilmektedir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak tasarlanan bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 25.03.2022 tarihinde 24237859-195 sayılı karar ile onay alınarak İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Çalışmamıza 01.10.2016- 30.10.2021 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi hematoloji servisinde yatarak tedavi alan 18 yaş üzeri, mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$, antifungal tedavi başlanmış hastalar ile öncesinde antifungal profilaksi alırken profilaksi tedavisinin antifungal tedavi ile değiştirildiği hastalar dahil edildi. 18 yaş altı, sadece profilaktik antifungal tedavi almış olan ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 253 hastanın 570 yatış epizodu incelendi. İncelenen verilerden 128 hasta çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların toplamda 156 yatış epizodu ayrıntılı olarak analiz edildi. Hastalara ait bilgilere epikriz kayıtları, konsültasyon notları, görüntüleme raporları, biyokimyasal parametreler, mikrobiyolojik tetkik sonuçları ve patoloji sonuçlarından ulaşıldı. Dahil edilen hastaların demografik özellikleri, primer hastalık tanısı, tedavi ve son durumları, nötropeni süreçleri, fungal enfeksiyon tanısı ve tedavi süreçleri değerlendirildi. MASCC skorlaması ile enfeksiyon risk değerlendirmesi yapıldı. EORTC/MSG kriterleri esas alınarak invaziv aspergilloz olarak değerlendirilen ve antifungal tedavi verilen hastalar dökümanite edilmiş odak başlığı altında toplandı.

MNS'nin $500\mu\text{L}$ 'nin altında olan veya 500-1000/ μL arasında olup 24-48 saat içinde $500\mu\text{L}$ 'nin altında düşmesi beklenen hastalarda herhangi bir çevresel faktör olmaksızın bir saatlik süre boyunca oral ölçümle $38,0^\circ\text{C}$ ile $38,2^\circ\text{C}$ arasında veya tek bir ölçümle $38,3^\circ\text{C}$ ve üzeri ateşi olan hastalar febril nötropenik olarak kabul edildi. Hastalara başlanan antifungal tedavinin ampirik veya pre-emptif olması değerlendirildi. Antifungal tedavinin febril nötropenin kaçınıcı gününde tedaviye eklendiği kaydedildi ve ampirik tedavi başlanmasında kesim değeri olarak 7. gün baz alındı.

AML, ALL, MDS, aplastik anemi, myeloid sarkom tanılı hastalar yüksek riskli hematolojik malignensi grubu; DBBHL, burkitt lenfoma, MM, B hücreli küçük

lenfositik lenfoma, hairy cell lösemi, Hodgkin lenfoma, KMML, low grade lenfoma, t hücreli lenfoblastik lenfoma tanılı hastalar düşük riskli hematolojik malignensi grubu olarak iki gruba ayrıldı ve mortalite açısından değerlendirildi.

Değerlendirdiğimiz yatış epizotlarında bir görüntüleme yöntemi veya kültür örnekleri ile odak tespiti yapıp yapılmadığına göre odaklar belirlendi. Fungal enfeksiyonlar yönünden dökümante edilmiş ve dökümante edilmemiş olarak iki gruba ayrıldı. Dökümante grup; YRBT bulgusu olan ve/veya galaktomannan pozitifliği olan ve/veya alınan örneklerinde fungus üremesi bildirilen hastalar olarak belirlendi. Dökümante edilmemiş grup tüm hepsinin negatif olduğu hastalar olarak belirlendi.

İstatistiksel analizde SPSS Windows version 22 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından histogram, Q-Q grafiği ve değişken sayısına göre Shaphiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler tüm araştırma boyunca ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak sunuldu, iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız-değişkenler t testi kullanıldı. Diğer sürekli değişkenler ise ortanca (minimum – maksimum) değerler ile sunuldu, grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu, grupların karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya Fischer'in kesin olasılık testi kullanıldı. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox) istatistikleri kullanıldı. Yüzde 95 güven aralığında p değerinin 0.05 ve altında olduğu sınamalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 156 yatış epizodu incelendi. Hastaların 98'i erkek (%62,8), 58'i kadın (%37,2) idi. Ortalama tanı yaşı erkeklerde $45,83 \pm 14,2$ iken kadınlarda $43,07 \pm 15,4$ olarak tespit edildi. Cinsiyet gözetmeksizin ortalama tanı yaşı $44,80 \pm 14,67$ idi. Tanı yaşı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların hematolojik maligniteleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: Hastaların hematolojik malignensi dağılımları

Primer Hastalık	n (%)
AML	104 (%66,7)
ALL	30 (%19,2)
DBBHL	7 (%4,5)
Burkitt Lenfoma	3 (%1,9)
MM	3 (%1,9)
Aplastik Anemi	1 (%0,6)
B Hücreli Küçük Lenfositik Lenfoma	1 (%0,6)
Hair Cell Lösemi	1 (%0,6)
Hodgkin Lenfoma	1 (%0,6)
KMML	1 (%0,6)
Low Grade Lenfoma	1 (%0,6)
MDS	1 (%0,6)
Myeloid Sarkom	1 (%0,6)
T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma	1 (%0,6)
Toplam	156 (%100)

156 yatış epizodu incelenen 128 hastanın 29'unda (%18,6) hastanede yattığı dönemde mortalite gelişmişti. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınların 12'sinde (%20,7), erkeklerin 17'sinde (%17,3) mortalite görülmüştü. Cinsiyetin mortalite gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı tespit edildi ($p=0,604$). Yatışta mortalite gelişen 29 hastanın ortalama yaşı $45,5 \pm 15,54$ bulunurken mortalite gelişmeyen 127 hastanın ortalama yaşı $44,63 \pm 14,51$ idi. Yaşın mortalite gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı tespit edildi ($p=0,773$) (Tablo 8). Mortalite gelişen 29 hastanın mortalite sebeplerine bakıldığında 2'sinde (%6,8) primer hastalık, 22'sinde (%75,8) enfeksiyöz nedenler (bakteriyel, mantar, viral), 5'inde (%17,2) komplikasyon (ilaç akciğeri, radyoterapiye bağlı değişiklikler, miyokardiyal infarktüs, serebrovasküler infarkt, DIC) olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda yer alan 156 yatış epizodunun 29’unda FN geliştiği sırada nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde idi. Bu hastaların aktif hastalığa sahip olduğu veya 48 saat içerisinde nötropeni gelişmesi beklendiği saptandı. FN geliştiği sıradaki nötrofil sayısı ortalamasına bakıldığında $1126,3 \pm 3689,9/\text{mm}^3$ idi. Yukarıda söz konusu olan 29 hasta çıkarılarak alınan nötrofil ortalaması $194,7 \pm 257,4/\text{mm}^3$ idi. FN geliştiğindeki nötrofil sayısının mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tüm hastalarda antifungal tedavi başlandığındaki ortalama nötrofil sayısı $497,9 \pm 2590,3/\text{mm}^3$ idi. Mortalite gelişen hastalarda ortalama $93,4 \pm 226,3/\text{mm}^3$ iken gelişmeyenlerde $590 \pm 2862,9/\text{mm}^3$ olarak tespit edilmiştir. Bu istatistiksel olarak düşük oranda anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0,049$). Tüm hastalara FN tedavisinin ortalama $12,5 \pm 8,9$ gününde antifungal tedavi eklenmişti. Mortalite gelişenlerde ortalama $14,5 \pm 9,7$ günde, gelişmeyenlerde $12,0 \pm 8,7$ günde tedaviye antifungal eklendiği görüldü. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,207$).

156 yatış epizodunda hastalar primer hastalık yönünden incelendiğinde; yüksek riskli hematolojik malignensili hastalar ile düşük riskli hematolojik malignensili hastalar mortalite açısından karşılaştırıldığında yüksek riskli hastaların 21’inde (%15,3), diğerlerinin ise 8’inde (%42,1) mortalite geliştiği gözlemlendi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$) (Tablo 8).

Tablo 8: Hematolojik malignensinin mortalite üzerine etkisi

		Mortalite Gelişmeyen	Mortalite Gelişen	
	n (%)	n (%)	n (%)	p
Yüksek riskli hematolojik malignensi	137 (%87,8)	75 (%84,7)	21 (%15,3)	
				0,010
Düşük riskli hematolojik malignensi	19 (%12,2)	52 (%57,9)	8 (%42,1)	
Toplam	156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

Çalışmaya dahil edilen 156 yatış epizodunun 85'i yeni tanı, 37'si relaps, 22'si nakil sonrası relaps (20'si allojenik, 2'si otolog nakil), 12'si de refrakter hastalık idi. Hastalık durumuna göre mortalite değerlendirildiğinde; yeni tanı alan hastaların 10'unda (%11,8), relaps olan hastaların 10'unda (%27), nakil sonrası relaps olan hastaların 5'inde (%22,7) ve refrakter hastaların 4'ünde (%33,3) mortalite geliştiği tespit edilmiştir. Ayrıca çoklu sıra tedavi alan, primer hastalık açısından kötü prognostik gösterge olan relaps veya refrakter hastalara karşı yeni tanıli hastalar mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Yeni tanı alan hastalarda %11,8 (n=10), diğer grupta (relaps, nakil sonrası relaps, refrakter) %26,8 (n=19) mortalite gözlenmiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$) (Tablo 9). Ayrıca mortalite gelişen relaps, nakil sonrası relaps, refrakter hastaların 3'ü komplikasyon (ilaç akciğeri, radyoterapiye bağlı değişiklikler, DIC), 1'i primer hastalık diğerleri enfeksiyonlar nedeniyle ex olmuşlardı.

Tablo 9: Primer hastalıktaki son durumun mortalite dağılımı

Risk grubu	n (%)	Mortalite Gelişmeyen	Mortalite Gelişen	p
		n (%)	n (%)	
Yeni tanı	85 (%54,4)	75 (%88,2)	10 (%11,8)	0,017
Relaps	37 (%52,1)	27 (%73,0)	10 (%27,0)	
Nakil Sonrası Relaps	22 (%30,9)	17 (%77,3)	5 (%22,7)	
Diğer *				>0,05
Refrakter	12 (%17)	8 (%66,7)	4 (%33,3)	
Toplam	71 (%100)	52 (%73,2)	19 (%26,8)	
Toplam	156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

Çalışmamızda yer alan 156 yatış epizodu primer hastalık için aldığı tedaviler yönünden değerlendirildiğinde; 57 (%36,6) hasta remisyon indüksiyon, 28 (%17,9)

hasta konsolidasyon, 71(%45,5) hasta kurtarma tedavisi almaktaydı. Mortalite gelişen hastaların %72,4 kurtarma tedavisi almakta olup bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$) (Tablo 10). Kurtarma tedavisi alanların 16'sında enfeksiyonlar, 4'ünde komplikasyonlar (ilaç akciğeri, radyoterapiye bağlı değişiklikler, serebrovasküler infarkt, DIC), 1'inde primer hastalık nedeniyle mortalite gelişmişti.

Tablo 10: Primer hastalık için aldığı tedavi ile mortalite arasındaki ilişki

		Mortalite Gelişmeyen	Mortalite Gelişen	p
Primer hastalık tedavisi	n (%)	n (%)	n (%)	
RI	57 (%36,6)	50 (%87,7)	7 (%12,3)	0,003
Konsolidasyon	28 (%17,9)	27 (%96,4)	1 (%3,6)	
Kurtarma	71 (%45,5)	50 (%70,4)	21 (%29,6)	
Toplam	156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

RI: remisyon indüksiyon

AML ve ALL hastalarının risk gruplarının mortalite üzerine etkisi Tablo 11 ve Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 11: AML hastalarının risk değerlendirmesinin mortalite üzerine etkisi

		Mortalite Gelişmeyen	Mortalite Gelişen	p
Risk grubu	n	n	n	
AML Risk grubu Değerlendirilemeyen	45	37	8	>0,05
AML Risk grubu Değerlendirilen	İyi	9	0	
	Orta	30	1	
	Kötü	20	3	
Toplam	104	92	12	

Tablo 12: ALL hastalarının risk değerlendirmesinin mortalite üzerine etkisi

		Mortalite Gelişmeyen		Mortalite Gelişen	<i>p</i>
Risk grubu		n	n	n	
ALL Risk grubu Değerlendirilemeyen		2	1	1	
ALL Risk grubu Değerlendirilen	Standart risk	7	5	2	>0,05
	Yüksek risk	21	15	6	
Toplam		30	21	9	

Çalışmamızda yer alan hastaların MASCC skoru, skarlama sistemine uygun şekilde hesaplanmış olup; 156 epizodun 58'i düşük riskli (>20 puan), 98'i yüksek riskli (≤ 20 puan) idi. MASCC skorunun mortalite üzerine etkisi yönünden değerlendirildiğinde; yüksek riskli 98 hastanın 22'sinde (%22,4) mortalite geliştiği görülmüştür. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,107$) (Tablo 13).

Tablo 13: MASCC skorlaması ile mortalite arasındaki ilişki

		Mortalite Gelişmeyen		Mortalite Gelişen	<i>p</i>
MASCC skoru	n (%)	n (%)	n (%)		
Düşük (>20 puan)	58 (%37,2)	51 (%87,9)	7 (%12,1)	0,107	
Yüksek (≤ 20 puan)	98 (%62,8)	76 (%77,6)	22 (%22,4)		
Toplam	156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)		

Çalışmaya dahil edilen 156 yatış epizodunun, antifungal tedavi başlandığı zaman kaydedilen CRP ve prokalsitonin düzeylerinin mortalite üzerine etkisi açısından değerlendirme yapıldı. Mortalite gelişen hastalarda CRP değerlerinin,

mortalite görülmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,001$). Prokalsitonin düzeyleri mortalite gelişenlerle gelişmeyenler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$) (Tablo 14). Etken izole edilen hastaların prokalsitonin düzeyleri incelendiğinde; izole edilen grupta ortalama 81,83 $\mu\text{g/L}$, izole edilmeyen grupta ortalama 77,83 $\mu\text{g/L}$ olup etken izole edilenler ile edilmeyenler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,681$).

Tablo 14: CRP ve Prokalsitonin kan düzeylerinin mortalite üzerine etkisi

	n	Tüm hastalar	Mortalite gelişmeyen	Mortalite gelişen	p
		Ort± ss	Ort± ss	Ort± ss	
CRP (mg/L)	156	167,3±102,9	154,6±97,8	223,2±107,7	0,001
Prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$)	156	4,6±12,6	4,2±12,8	6,7±11,7	0,000

Hastalarımızın antifungal tedavilerinin amprik veya pre-emptif başlanması mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Tedavinin pre-emptif veya amprik başlanması mortaliteyi azaltma üzerine, istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmüştür ($p=0,139$) (Tablo 15).

Tablo 15: Tedavinin başlanma şeklinin mortalite üzerine etkisi

Tedavinin başlanma şekli	n(%)	Mortalite Gelişmeyen	Mortalite Gelişen	p
		n (%)	n (%)	
Amprik	114 (%73,1)	96 (%84,2)	18 (%15,8)	0,139
Preemptif	42 (%26,9)	31 (%73,8)	11 (%26,2)	
Toplam	156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

Hastaların 92'sinde fungal odak tespit edilmiştir. En sık tutulan enfeksiyon odağının akciğer olduğu gözlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16: Enfeksiyon odaklarının dağılımı ve dökümantasyon yöntemi

Enfeksiyon Odağı	n (%)	Dökümantasyon yöntemi
Akciğer	75 (%80,6)	YRBT, bronkoscopi
Ağız içi	9 (%9,7)	Sürüntü ile örnek
Üriner sistem	3 (%3,2)	İdrar kültürü
Cilt	1 (%1,3)	Patolojik biyopsi
Özefagus	1 (%1,3)	Endoskopik görüntüleme
Safra yolları	1 (%1,3)	Kateterizasyon ile alınan kültür
Yumuşak Doku	1 (%1,3)	Mr görüntüleme apse
Sinüs Boşlukları	1 (%1,3)	Tomografi
Toplam	92 (%100)	

Enfeksiyon odağının tespiti ile mortalite arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,023$) (Tablo 17).

Tablo 17: Dokümanite odak tespit edilmesinin mortalite üzerine etkisi

		Mortalite Gelişmeyen		Mortalite Gelişen	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
Dokümanite Odak	Var	92 (%57,1)	70 (%76,1)	22 (%23,9)	0,023
	Yok	64 (%42,9)	57 (%89,1)	7 (%10,9)	
Toplam		156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

Hastaların 26'sında etken izole edilmişti. Bazı hastalarda farklı etkenler aynı yatış epizodunda izole edilmişti (Tablo 18). İzole edilen etkenlerin 10'u kan kültüründe, 7'si öksürükle çıkarılan balgam kültüründe, 6'sı ağız içi sürüntü kültüründe, 3'ü idrar kültüründe, 2'si BAL kültüründe, 2'si nazofarengeal sürüntü kültüründe, birer tanesi de safra dreninden ve deri biyopsi patolojik

değerlendirmesinde izole edilmişti. EORTC/MSG sınıflandırmasına göre hastaların 10'u kanıtlanmış, 84'ü muhtemel 62'si olası vaka olarak değerlendirildi. Bununla birlikte enfeksiyon odakları bulunan hastalardan 69'u YRBT (%75), 10'u sürüntü ile (%10,9), 6'sı YRBT + bronkoskopi (%6,5), 4'ü kan kültürü (%4,3) ile tespit edilmişken, birer hastada endoskopi (%1,1), abdomen MR (%1,1) ve BT (%1,1) ile bu odaklar tespit edilmişti.

Tablo 18: İzole edilen etkenler

İzole Edilen Etkenler	n
<i>Candida Albicans</i>	16
<i>Candida Kefyr</i>	4
<i>Aspergillus Fumigatus</i>	2
<i>Candida Parapsilosis</i>	2
<i>Aspergillus Flavus</i>	1
<i>Candida Glabrata</i>	1
<i>Candida Tropicalis</i>	2
<i>Fusarium Proliferatum</i>	1
<i>Candida Krusei</i>	1
<i>Saprochaete Clavata</i>	1
<i>Cryptococcus Neoformans</i>	1
Toplam	32

Etkenin izole edilmesinin mortalite üzerine etkisi değerlendirildiğinde, etken izolasyonunu beklemeden tedavi başlanmasının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde mortaliteyi azalttığı görülmüştür ($p=0,002$) (Tablo 19). Mortalite gelişenlerde *C. Albicans* 7 hastada, *A. Fumigatus*, *C. Keyfr*, *C. Tropikalıs*, *A. Flavus* birer hastada izole edilmişti.

Tablo 19: Enfeksiyon etkenin izole edilmesinin mortalite üzerine etkisi

		Mortalite Gelişmeyen		Mortalite Gelişen	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
Etken İzolasyonu	Var	26 (%16,7)	15 (%57,7)	11 (%42,3)	0,002
	Yok	130 (%83,3)	112 (%86,1)	18 (%13,9)	
Toplam		156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

Çalışmamızdaki hastalar galaktomannan pozitifliği ile görüntülemeye invaziv fungal enfeksiyon (İFE) bulgusu varlığı açısından değerlendirildi. Galaktomannan pozitif olan hastalarda, galaktomannan negatif olan hastalara kıyasla İFE görülme sıklığı daha yüksek oranda saptanmış olup bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$) (Tablo 20).

Tablo 20: Galaktomannan pozitif hastalar ile İFE bulgusu arasındaki ilişki

	Galaktomannan pozitif		Galaktomannan negatif	<i>p</i>
	n(%)	n(%)	n(%)	
İFE radyolojik bulgusu var	89 (%57,1)	57 (%64)	32 (%36)	0,000
İFE radyolojik bulgusu yok	67 (%42,9)	15 (%22,4)	52 (%77,6)	
Toplam	156 (%100)	72 (%46,2)	84 (%53,8)	

Galaktomannan pozitifliğinin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu gözlenmiştir ($p=0,002$) (Tablo 21).

Tablo 21: Galaktomannan pozitifliği ile mortalite arasındaki ilişki

		Mortalite Gelişmeyen		Mortalite Gelişen	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
Galaktomannan pozitifliği	Var	72 (%46,1)	51 (%70,9)	21 (%29,1)	0,002
	Yok	84 (%53,9)	76 (%90,5)	8 (%9,5)	
Toplam		156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

156 yatış epizodunda, YRBT tipik veya atipik İFE bulgusunun olmasının mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkisi olduğunu göstermiştir ($p=0,001$) (Tablo 22).

Tablo 22: YRBT’de İFE bulgusu varlığı ile mortalite arasındaki ilişki

		Mortalite Gelişmeyen		Mortalite Gelişen	<i>p</i>
		n(%)	n (%)	n (%)	
YRBT bulgusu	Var	89 (%57,1)	68 (%76,5)	21 (%23,5)	0,001
	Yok	67 (%42,9)	59 (%88,1)	8 (%11,9)	
Toplam		156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

Fungal enfeksiyonlar YRBT bulgusu, galaktomannan pozitifliği ve fungal etken patojenin üretilmesi şeklinde dökümante edilmiş ve dökümante edilmemiş olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,056$) (Tablo 23).

Tablo 23: YRBT bulgusu, galaktomannan pozitifliği ve fungus üremesinin mortalite dağılımı

		Mortalite Gelişmeyen		Mortalite Gelişen	<i>p</i>
		n(%)	n(%)	n(%)	
Dökümante grup		112 (%71,7)	87 (%77,7)	25 (%22,3)	0,056
		44 (%28,3)	40 (%90,9)	4 (%9,1)	
Toplam		156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	

Yedi gün içerisinde antifungal tedavi başlananların %13'ü (n=7), 7. günden sonra tedavi başlananların %21,6'sında (n=22) mortalite geliştiği gözlemlendi. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,189$).

Başlanan antifungal tedavi ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcut değildi ($p>0,05$) (Tablo 24). Antifungal tedavi yanıtı, verilen tedavi seçeneğine göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tedavi yanıtına göre antifungal tedavi modifikasyonu yapılma durumu değerlendirildiğinde; tedavi yanıtı olmayan 35 hastanın 16'sında (%45,7), klinik ve/veya laboratuvar yanıtı olan 121 hastanın 34'ünde (%28,1) çeşitli nedenlerden dolayı tedavi modifikasyonu yapılmış olduğu gözlemlendi (Tablo 25).

Tablo 24: Hastalarda kullanılan antifungal ilaçların mortalite ve tedavi yanıtı dağılımı

		Mortalite Gelişmeyen	Mortalite Gelişen	Tedavi yanıtı olmayan	Klinik ve/veya laboratuvar yanıtı olan
Antifungal Tedavi Seçeneği	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vorikonazol	32 (%20,5)	27 (%84,4)	5 (%15,6)	6 (%17,1)	26 (%21,5)
Posakonazol	7 (%4,5)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	3 (%8,5)	4 (%3,3)
AmfoterisinB	76 (%48,7)	64 (%84,2)	12 (%15,8)	16 (%45,7)	60 (%49,5)
Kaspofungin	33 (%21,2)	26 (%78,8)	7 (%21,2)	7 (%20)	26 (%21,5)
Flukonazol	3 (%1,9)	3 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%2,5)
Mikafungin	5 (%3,2)	2 (%40,0)	3 (%60,0)	3 (%8,5)	2 (%1,7)
Toplam	156 (%100)	127 (%81,4)	29 (%18,6)	35 (%100)	121 (%100)

Tablo 25: Tedavi modifikasyon nedenleri

Tedavi modifikasyon nedenleri	n (%)
Tedavi yanıtıslığı	11 (%22)
Yan etki gelişmesi	17 (%34)
Farklı etken üremesi	5 (%10)
İlaç etkileşimi	2 (%4)
Antibiyogram sonucu ile değişiklik	1 (%2)
İlaç temin edilememesi	6 (%12)
Görüntüleme ile farklı etken düşünülmesi	8 (%16)
Toplam	50(%100)

Antifungal tedavi başlanma süresi ile antifungal tedavi başladıktan sonraki ateşli gün sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlılık saptanmadı ($p=0,619$, $r=-0,043$). Antifungal tedavi başlandığı CRP değeri ile antifungal tedavi sonrası ateşli gün sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlılık saptanmadı ($p=0,129$, $r=0,129$). Antifungal tedavi başlandığı prokalsitonin değeri ile antifungal tedavi sonrası ateşli gün sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlılık saptanmadı ($p=0,776$, $r=-0,024$) (Tablo 26).

Tablo 26: Antifungal tedavi sonrası ateşli gün sayısı ile CRP, prokalsitonin ve tedavi başlanma süresi arasındaki korelasyon analizi

	Antifungal tedavi sonrası ateşli gün sayısı	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Antifungal tedavi başlanma süresi	-0,043	0,619
Crp	0,129	0,129
Prokalsitonin	-0,024	0,776

5. TARTIŞMA

İFE insidansı hematolojik malignitesi olan hastalarda yüksek olup en sık AML tanılı hastalarda görülmektedir (55,91). Yapılan çalışmalar İFE'nin yarıdan fazlasının remisyon indüksiyon tedavisi altındaki yeni tanılı hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir. Pagano L. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmanın alt grup analizlerinde AML hastalarındaki fungal enfeksiyon en sık %60 oranında remisyon indüksiyon kemoterapisi esnasında geliştiğini ortaya koymuşlardır (91). Bizim çalışmamızda 156 yatış epizodunun %36,6'sı remisyon indüksiyon kemoterapisi almakta idi. Ayrıca tüm hastalık gruplarında fungal enfeksiyon gelişen hastaların %54,4'ü yeni tanılı hastalar idi. Çalışmamızda yeni tanılı hastalar ile relaps/refrakter hastaları mortalite açısından değerlendirildiğimizde, mortalitenin yeni tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğunu tespit ettik ($p=0,017$). Bu durumun olası sebepleri, ikinci grup hastaların çoklu sıra tedavi almış olmaları, immun yanıtlarının gerek altta yatan hastalık gerekse çoklu kemoterapiler nedeniyle daha düşük olması, çoklu tedaviye bağlı olası organ disfonksiyonları olabilir. Alt grup analizine bakıldığında kurtarma tedavisi alanların 16'sında enfeksiyonlar, 4'ünde komplikasyonlar, 1'inde primer hastalık nedeniyle mortalite gelişmişti. Çalışmamızda yer alan 156 yatış epizodunun 137'si yüksek riskli hasta grubunda olup mortalite gelişen 29 hastanın 21'i yüksek riskli hasta grubunda idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,010$). Bunun sebepleri arasında mevcut hastalıkların kemik iliğini ileri derecede suprese etmesi, tedavide yoğun sitotoksik rejimler kullanılması, beklenen nötropeni süresinin diğerlerine kıyasla daha uzun olması sayılabilir. Ayrıca bu çalışmada değerlendirilen hastalar yatarak tedavi almakta olanlar olup düşük riskli hematolojik malignensili hastalar tedavilerini çoğunlukla ayaktan tedavi ünitesinde almaktaydı. Yataklı servise kabul edilen düşük riskli hematolojik malignensiye sahip hastaların çoğunluğu relaps veya refrakter hastalığa sahipti.

FN sırasında enfeksiyon riskini belirleyen hastayla, hastalıkla, verilen tedaviler ile ilgili birçok parametre mevcuttur. Örneğin; sitopeninin derinliği ve süresi, verilen rejimin türü, yaş, komorbid durumlar, demir yükü, hastanın immunitesi IL10 (interlökin 10) üretimi, Toll benzeri reseptör (TLR) polimorfizmi, plazminojen gen polimorfizmleri gibi), hastalığın alt tipi bunlar arasında sayılabilir. Pagano L. ve

arkadaşının yapmış olduğu bir derlemede bu risk faktörleri ortaya konulmaktadır (92). Biz çalışmamızda AML ve ALL hastalarının risk değerlendirmesi ile mortaliteyi kıyasladığımızda düşük veya yüksek risk arasında mortalite açısından anlamlı fark tespit etmedik.

FN hastaların takip ve tedavisinin yapılması için risk sınıflamasına ihtiyaç vardır. Bu sınıflamalar ciddi komplikasyon veya ölüm riskini belirlemede önem arz etmektedir (11,51,55). Bu bağlamda, Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği'nin (MASCC) Enfeksiyonları Araştırma Bölümü tarafından 2000 yılında geliştirilen MASCC skorlaması diğer skorlamalara göre daha kolay uygulanabilmesi nedeniyle en sık kullanılan skorlama sistemidir. Düşük riskli hasta grubunda başarılı sonuçlar ortaya koymakta olup hematolojik malignitelerde duyarlılığı %59-95 arasında değişmektedir (58). MASCC skoru hastaneye yatış ve ciddi komplikasyon riskini ortaya koyan, febril nötropeni ile başvuran hastaların yataklı servise kabul edilip edilmemesi noktasında önem arz eden bir parametredir. Hematoloji servisine yatırılan hastaların fungal enfeksiyon riskini etkileyen birçok parametre bulunmaktadır. Klastersky J. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada bakteriyemisi olan hastalarda mortalite ve MASCC skoru arasında anlamlı ilişki bulmuşlardı (93). Ahn S. ve ark. yapmış oldukları başka bir çalışmada başlangıçtaki prokalsitonin düzeyi, MASCC skorunun <21 puan olması, trombosit sayısının <100/microL olması bakteriyeminin bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirmişlerdi (94). Çalışmamızda MASCC skoru ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

İnvaziv fungal enfeksiyonların erken tanısı günümüzde de güçtür. Hastalardan alınan örneklerin kalitesi, ekim yöntemlerinin uygunsuzluğu, hastalık olan organlardan örnek alınmasının güç olması gibi birçok neden fungal enfeksiyonların tanısı için destekleyici parametrelerin geliştirilmesini sağlamıştır (95). Sepsis biyobelirteçlerinden CRP, prokalsitonin düzeylerinin ölçülmesi en sık kullanılan yardımcı tetkiklerden ikisidir. CRP birçok inflamasyon durumunda artış göstermesine rağmen prokalsitonin daha çok bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir (96). Çalışmamızda CRP ve prokalsitonin düzeylerinin mortalite ilişkisi değerlendirilmiş olup, her iki parametrenin mortal seyreden grupta anlamlı düzeyde yüksek seyrettiği tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,000$). Stoma I. ve ark. yapmış oldukları bir

çalışmada yüksek CRP düzeylerine karşın düşük prokalsitonin düzeyinin fungal enfeksiyonların erken tanısına katkı sağlayacağını ortaya koymuşlardır (96). Bu testlerin kolay ulaşılabilir olması, hızlı sonuçlar elde edilmesi, mikrobiyolojik/histolojik sonuçlar beklenirken hasta takibine ve ampirik antifungal başlanması kararının verilmesine katkı sağlayabilir.

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan otopsi çalışmalarında, akut lösemili hastaların yaklaşık %50-80'inde ölüm nedeni enfeksiyon ilişkili bulunmuştur (97). Chamilos G. ve ark. yapmış olduğu bir otopsi çalışmasında, hematolojik malignite tanılı 1017 otopsinin 314'ünde (%31) İFE tespit etmişler ve bu hastaların sadece %25'inde sağ iken İFE tanısı konulabilmişti (98). Nucci M. ve ark. yapmış oldukları bir başka çalışmada febril nötropenik hastalarda %55 oranında fungal enfeksiyonlar nedeniyle mortalite geliştiğini bildirmişlerdir (99). Çalışmamızda dokümente odağı olanların %23,9, olmayanların %10,9 mortal seyretmişti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca mortalite nedenlerine bakıldığında %75,8'inde enfeksiyöz nedenler olup literatürle benzer sonuçlar elde edildi.

Galaktomanan antijeni birçok *aspergillus* türünün hücre duvarında bulunan bir polisattakarit olup tespiti invaziv *aspergillozis* için hassas, kültür bazlı olmayan, hızlı bir tetkiktir. Galaktomannan serum dışındaki vücut sıvılarında da tespit edilebilmekte olup serumdan daha erken bir zamanda ve daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilebilmektedir (100). Hayden R. ve ark. pediatrik yaş grubunda yapmış oldukları bir çalışmada invaziv *aspergillozis* tanısı için klinik radyolojik bulgu oluşmadan serum galaktomanan seviyesinin yaklaşık 10 gün önceden pozitifleşebileceğini ortaya koymuşlardır (101). 2006 yılında yapılan bir meta-analizde galaktomannan serum düzeylerinin sensitivitesini %73 spesifitesini %90 olarak saptanmıştı (102). Maertens J. ve ark. yapmış oldukları bir fizibilite çalışmasında serum galaktomannan seviyelerini YRBT bulguları ile değerlendirmenin yararlı olacağını ortaya koymuşlardır. Yine aynı çalışmada %35 oranında ampirik tedavi kriterlerini karşılayan hastalara önleyici yaklaşım ile %7,7 oranında preemtif tedavi verilerek hastaların pahalı ve potansiyel toksik antifungallere maruz kalmadığı ifade edilmişti (103). Biz de çalışmamızda galaktomannan pozitifliği ile radyolojik olarak invaziv *aspergillozis* görünümü

arasındaki ilişkiyi inceledik. Galaktomannan pozitif olan 72 hastanın %64'ünde İFE'nin radyolojik bulgusu mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Yine çalışmamızda mortalite gelişen 29 hastanın %72,4'ünde galaktomannan ve YRBT bulgusu pozitif tespit edilmişti ($p=0,002$, $0,001$). Çalışmalar göstermektedir ki birçok değişkenden dolayı İFE tanısını koymak güçtür ve non-invaziv hızlı tetkiklerin doğru değerlendirilmesi hem maliyet açısından hem hasta güvenliği açısından önem arz etmektedir.

Beklenen nötropeni süresi 7 günden uzun süren, 5-7 gün geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen etiyolojisi olmayan inatçı veya tekrarlayan ateşi olan hastalarda tedaviye ampirik antifungal eklenmesi önerilmektedir (5,11,12). Fakat antifungallerin oluşturduğu yan etkiler ve artan maliyetler hekimleri ampirik tedavi yaklaşımından çok pre-emptif tedavi yaklaşımına yönlendirmektedir. Uneno Y. ve ark. yapmış oldukları yedi randomize kontrollü çalışmanın içerdiği bir derlemede pre-emptif tedavi ile ampirik tedavi arasında mortalite üzerine etkisinde anlamlı farklılık olmadığını tespit etmişlerdi (104). Bizim çalışmamızda da odak tespiti ile başlanılan tedavi veya ampirik başlanılan tedavinin mortalite üzerine etkisi anlamlı olmayıp literatürle benzer sonuçlar bulundu. Goldberg E. ve ark. yapmış oldukları bir metaanaliz ampirik tedavinin mortaliteyi önemli ölçüde azaltmamakla beraber İFE sıklığını azalttığını ortaya koymuşlardır (105). Yine Cordonnier C. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ampirik tedavi ile klinik parametreler, görüntüleme çalışmaları ve serum galaktomannan antijenemisinin yönlendirdiği önleyici tedaviyi mortalite yönünden değerlendirdiklerinde anlamlı fark tespit etmemişlerken (%97'ye karşı %95), İFE gelişme riski önleyici tedavi kolunda anlamlı derecede yüksek (%9,1'e karşı %2,7) bulunmuştu (106). Hematolojik malignansili hastalarda birçok nedenlerden dolayı mantar enfeksiyonlarının mortalitesi yüksektir. Çalışmamızda saptanan odak dokümantasyonu yapılamayan ve ampirik antifungal başlanılan hastaların mortalite oranlarının düşük olması hasta grubumuzda ateşin diğer nedenler ile veya diğer enfeksiyon etkenleri ile oluşmuş olabileceğini düşündürdü.

Febril nötropenik hastalarda, derin ve uzun süreli nötropenin ardından hastalar, fungal enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar. İnvaziv fungal enfeksiyonlara birçok maya ve küf türleri neden olmakla birlikte en sık maya etkeni

candida spp., en sık küf etkeni *aspergillus* türleridir. Sıklıkla *candida* türleri birinci sıra etken iken son yıllarda azol profilaksisi ile *candida* türleri ikinci en sık etken olup *aspergillus* türleri birinci sıraya yerleşmiştir (91). *Candida* spp. için deri ve gastrointestinal sistem ana yaşam alanlarıdır. Mukozal bariyerin bozulması (girişimsel veya kemoterapiye bağlı mukozit gibi), uzun süren nötropeni, en az iki geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı *candidiazis* için zemin hazırlayan faktörlerdir. *Aspergillus* spp. doğada her yerde bulunabilirler. İnvaziv *aspergilloz* insidansı hastane yenileme, inşaat dönemlerinde hava filtrelerinin yetersiz olduğu durumlarda artar (107). Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu, altı ulusal mikoloji derneğinin (İngiliz, Fransız, Almanya, İtalyan, İspanyol ve İsveç) katılımıyla Eylül 1997 ile Aralık 1999 arasında 106 merkezde yaptığı bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda kandideminin %35'inden *C. albicans*, %24 *Candida tropicalis*, %12 *Candida krusei* sorumlu idi (108). Çalışmamızda 32 etken izole edilmişti. Bunların yaklaşık %81,3'i *candida* spp. idi. *Candida* spp. yaklaşık %61,5'ini *C. albicans* oluşturmaktaydı. Çalışmamızda etken izolasyonu yapılan 26 yatış epizodunun 11'inde mortalite gelişmişti ve *C. albicans* 7 hastada, *A. Fumigatus*, *C. keyfr*, *C. tropicalis*, *A. flavus* birer hastada izole edilmişti. Cho S. ve ark. 10 yıllık süre boyunca yapmış olduğu bir otopsi çalışmasında, yapılan otopsilerin %69'unda sistemik mantar enfeksiyonu tespit etmiş ve bunların yarısından fazlasında *candida* türleri izole edilmişti (109).

İFE tedavisinde profilaktik, ampirik, önleyici ve kültüre yönelik yaklaşımlar mevcuttur. 1970'li yıllarda bağışıklığı baskılanmış hastalarda kültür sonuçlarının beklenmesinin ciddi gecikmelere neden olduğu kabul edilerek ampirik tedavi yaklaşımı benimsendi. 1980' li yılların sonlarında profilaktik tedaviler ilk kez kullanıldı. Alınan sonuçlar flukonazolün profilaktik kullanımı *candidiazisi* önemli ölçüde azalttığını ortaya koydu. Posakonazol standart azol profilaksisi ile karşılaştırıldığında AML ve MDS için tedavi alan hastalarda sağkalım avantajı gösteren bir triazoldür ve invaziv *aspergilloz* profilaksisinde kullanılmaktadır. Pre-emptif yaklaşımda invaziv *aspergilloz* için galaktomannan pozitifliği veya YRBT bulgusu varlığı; *candidiazis* için spesifik göz tutulumu, deri lezyonları, hepatosplenik tutulumun radyolojik bulgularının varlığıyla kültür üremesi olmaksızın tedavi başlanır (110). Vorikonazol 2003 yılından beri klinik pratiğe girmiş ve *Aspergillus* türlerinin birinci basamak tedavisinde kullanılan bir azoldür (111). Amfoterisin b ciddi

nefrotoksiste ile ilişkili olup, onun yerine lipit formülasyonu kullanımı önerilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir kohort çalışmada lipozomal amfoterisin b'nin inhalasyon yoluyla profilaktik verilmesinin invaziv *aspergillozisi* önemli ölçüde azalttığı ortaya konulmuştur (112). Ekinokandinler (mikagungin, kaspofungin, anidulofungin) *candidiazisin* başlangıç tedavisinde önerilmektedirler. Öncesinde profilaksi almamış veya direnç riski düşük hastalarda flukonazol bir diğer tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (113). Çalışmamızda hastalara %48,7 amfoterisin b, 521,2 kaspofungin, %20,5 vorikonazol, %4,5 posakonazol, %3,2 mikagungin, %1,9 flukonazol birinci basamak tedavi olarak verilmişti. Klinik/laboratuvar yanıtı en yüksek olan ajan amfoterisin b idi. Bu sonucun örneklem sayısının eşitsizliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda tedavi modifikasyonu yapılan 50 hasta mevcuttu. Bunların %34'ü yan etki gelişmesi. %22'si tedavi yanıtısızlığı nedeniyle idi.

İleri yaş, derin nötropeni ($<100/\text{mm}^3$), İFE tanısındaki gecikmeler, pulmoner lokalizasyonlu enfeksiyon varlığı İFE'lerdeki prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (55). İleri yaş eşlik etmesi muhtemel komorbid hastalıklar, konak savunmasını olumsuz yönde etkileyebilecek çoklu ilaç kullanımı olasılığı, doğal olarak hücrel savunmada mekanizmalarındaki bozulmalardan dolayı malign hastalığı olan kişilerde enfeksiyon nedenli morbidite ve mortalite riskini artıran önemi bir faktördür (55). Shmueli H. ve ark. yapmış oldukları çalışmada medyan yaş 69,5 olup ileri yaşın mortaliteye etkisi anlamlı bulunmuştu (114). Ceken S. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ortalama tanı yaşı 44 bulunmuş olup mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmış (115). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 45 olup Ceken S. ve ark. yapmış olduğu çalışma ile benzer sonuçlar elde edildi fakat literatürden farklı olarak mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup. Çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşı literatüre göre daha düşük olup yaş ilişkili mortaliteye katkı sağlayan faktörler açısından risklerinin daha az olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği (DGHO) Bulaşıcı Hastalıklar Çalışma Grubunun (AGIHO) ortaya koymuş oldukları sonuçlara göre nötrofil derinliği ve nötrofil süresi mortalite gelişimini artırmaktadır (116). Ceken S. ve ark. yapmış oldukları çalışmada ortalama nötrofil sayısı 80 mm^3 saptanmış olup mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştı (115). Çalışmamızda da FN atak başlangıcındaki nötrofil sayısının

mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmazken antifungal tedavi eklendiği sıradaki n6trofil sayısı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,049$).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda yer alan düşük riskli hematolojik malignensili hastaların mortalite oranların yüksek olmasının olası nedenleri, bu gruptaki hastaların çoklu sıra tedavi almış olması, relaps veya refrakter hastalıkları olması, immun yanıtları gerek altta yatan hastalık gerekse çoklu kemoterapiler nedeniyle daha düşük olması, çoklu tedaviye bağlı olası organ disfonksiyonları olmasıdır.

2- Relaps/refrakter hastalığa sahip hastalarda mortalite nedeni %78,9 oranında enfeksiyonlardı.

3- Çalışmamızda AML ve ALL hastalarının hastalık risk değerlendirmesi yapılmış olup risk grupları arasında mortalite açısından anlamlı farklılık bulunamadı.

4- MASCC skorunun mortalite ile ilişkisinde anlamlı sonuç bulunamadı. Literatür verileri bu skorlamanın hastaneye yatış ve ciddi komplikasyon riskini göstermekte olup bakteriyeminin bağımsız risk faktörleri arasında sayılabileceğini ortaya koymaktadır.

5- Çalışmamızda CRP ve prokalsitonin düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştu. Fungal enfeksiyonlar tespit edilmesi güç olup invaziv olmayan hızlı güvenilir biyobelirteçlerin rutin kullanımı tedavi kararı vermemize katkı sağlayacaktır.

6- İFE, mortalitesi yüksek kesin tanısı zor enfeksiyonlardır. Bu sebeple tanıya katkı sağlayacak galaktomannan antijeni takibi, YRBT değerlendirmesi gibi teknikler geliştirmiştir. Çalışmamızda odak dokümantasyonu yapılan hastalarda mortalite yüksek olup, ampirik tedavi verilenlerde farklı nedenlere bağlı ateş olabileceği düşünülmektedir ve literatürde önerildiği gibi pre-emptif yaklaşımın daha uygun olduğu gözlemlenmiştir.

7- Çalışmamızda en sık izole edilen etken patojen *candida* türleri olup mortalite gelişenlerde de en sık etken aynıydı. Flukonazol profilaksisi ile *candida* türleri sıklığı azalsa bile hala en sık rastlanılan fungal etken olmaya devam etmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Escrhuella-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Revista Española de Quimioterapia*. 2019 Sep 1;32(Suppl 2):55. Available from: [/pmc/articles/PMC6755372/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255372/)
2. Baugh CW, Wang TJ, Caterino JM, Baker ON, Brooks GA, Reust AC, et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive? *Acad Emerg Med*. 2017 Jan 1;24(1):83–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611638/>
3. O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;438–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633794/>
4. Öztürk Ahmet, Günay Alp, Üskent Necdet. febril-notropenide-tedavi-yaklasimi-53-olgunun-degerlendirilmesi. *KLİMİK*. 1997;10(1):30–2.
5. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Dec;8(4):370–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990311/>
6. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2017 Nov 1;96(11):1775–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856437/>
7. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462102/>
8. Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol*. 2010;85(9):695–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652970/>
9. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology,*

Pathophysiology and Treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31934319/>

10. Tisi MC, Hohaus S, Cuccaro A, Innocenti I, De Carolis E, Za T, et al. Invasive fungal infections in chronic lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective study. *Haematologica.* 2017 Mar;102(3):e108–11.
11. Akova M., Akalın E. Nötropenik Hastalarda Ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 1988;21(1):71–87.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/>
13. Cho SY, Choi HY. Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 1979;72(4):617–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/495566/>
14. Empiric Antifungal Therapy for the Neutropenic Patient [Internet]. Available from: <https://www.cancernetwork.com/view/empiric-antifungal-therapy-neutropenic-patient>
15. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 Apr 15;48(8):1042–52.
16. Khoury JD, Solary E, Ablat O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul 1;36(7):1703–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/>
17. Pang WW, Pluvinage J V., Price EA, Sridhar K, Arber DA, Greenberg PL, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 19;110(8):3011–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23388639/>
18. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Nov 21;104(22):1724–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111193/>
19. Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, Doolittle H, Wedge DC, Thongjuea S, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell.* 2014 Jun 16;25(6):794–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835589/>

20. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1090–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417201/>
21. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *JAMA*. 2022 Sep 6;328(9):872.
22. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012 Oct 1;97(10):1459–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733024/>
23. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. “Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.” *Blood Cancer J*. 2016;6(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367478/>
24. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008 May;19(4):379–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18064533/>
25. SEER*Explorer Uygulamas1 [Internet]. Available from: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=96&data_type=1&graph_type=2&compareBy=age_range&chk_age_range_1=1&hdn_rate_type=1&sex=1&race=1&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2
26. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol*. 2022 Sep 1;29(9):6245–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36135060/>
27. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul 1;36(7):1720–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732829/>
28. Han X, Kilfoy B, Zheng T, Holford TR, Zhu C, Zhu Y, et al. Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973-2003. *Cancer Causes Control*. 2008 Oct;19(8):841–58.
29. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005 Mar;14(1):53–62.
30. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943–55.

31. Üniversitesi M, Fakültesi T, Dalı PA. Prekürsör B ve T Lenfoblastik Lösemi/Lenfoblastik Lenfoma Patolojisi Tülay TECMER.
32. Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bené MC, Bernard A, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1603–12.
33. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013 Nov 1;98(11):1702–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716539/>
34. Copelan EA, McGuire EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1995 Mar 1;85(5):1151–68.
35. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997 Jun 1;89(11):3909–18.
36. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia*. 2015 Mar 9;29(3):668–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151959/>
37. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – IARC [Internet]. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>
38. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer*. 1998 Feb 1;82(3):567–75.
39. Shivdasani RA, Hess JL, Skarin AT, Pinkus GS. Intermediate lymphocytic lymphoma: clinical and pathologic features of a recently characterized subtype of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1993;11(4):802–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8478674/>
40. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265–76.
41. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011 Nov 22;105(11):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045184/>

42. Hui D, Proctor B, Donaldson J, Shenkier T, Hoskins P, Klasa R, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(9):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795790/>
43. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704731/>
44. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(2):151–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687024/>
45. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Aug 1;90(8):1152–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250731/>
46. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993 Mar 15;71(6):2062–71.
47. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019 Jan 1;184(1):45–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407610/>
48. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)*. 2019 Jan 1;19(1):58–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651246/>
49. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan 1;78(1):21–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528874/>
50. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer*. 2021 Dec 1;21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172037/>
51. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Feb 15;52(4):e56–93.
52. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical*

Infectious Diseases. 2005 Apr 1;40(Supplement_4):S240–5. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S240/437116

53. Keng MK, Thallner EA, Elson P, Ajon C, Sekeres J, Wenzell CM, et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. *J Oncol Pract*. 2015 Nov 1;11(6):450–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26220930/>
54. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*. 2014 Apr 10;14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716604/>
55. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31934319/>
56. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 10;36(14):1443–53.
57. Pizzo PA. Where do we go from here? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(SUPPL. 1).
58. 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 cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944139/>
59. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(3):185–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413323/>
60. 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 Mar 15;34(6):730–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11850858/>
61. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 Jul;14(7):882–913.
62. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev*

- Oncol Hematol. 2014;90(3):190–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434034/>
63. Müller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The Immune System and Its Dysregulation with Aging. *Subcell Biochem.* 2019;91:21–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888648/>
 64. Baumgartner A, Zueger N, Bargetzi A, Medinger M, Passweg JR, Stanga Z, et al. Association of Nutritional Parameters with Clinical Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Nutr Metab.* 2016 Nov 1;69(2):89–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639391/>
 65. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5684–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955453/>
 66. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer.* 2008 Nov;16(11):1299–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18351398/>
 67. Cordonnier C EDLP. Definitions of Infectious Diseases and Complications after Stem Cell Transplant. 2001 Nov;
 68. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 May 10;36(14):1443–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461916/>
 69. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. 2004. 2004. p. 5–28. Available from: http://www.floradergisi.org/managete/fu_folder/2004-01/2004-9-1-005-028.pdf
 70. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):457–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11447706/>
 71. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P, 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10071269/>

72. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis.* 2007 Sep 4;7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17784947/>
73. Leeftang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 30;2015(12):CD007394.
74. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the *Aspergillus* Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases.* 2005 Jun 15;40(12):1762–9.
75. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, Sein T, Schaufele R, Kelaher A, et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol.* 2004 Oct;42(10):4744–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472335/>
76. Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, Grancini A, Ossi C, Cavanna C, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the *Aspergillus* Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 2012 Mar;50(3):1051–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205818/>
77. Huang YT, Hung CC, Hsueh PR. *Aspergillus* galactomannan antigenemia in penicilliosis marneffeii. *AIDS.* 2007 Sep;21(14):1990–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721116/>
78. Wheat LJ, Hackett E, Durkin M, Connolly P, Petraitiene R, Walsh TJ, et al. Histoplasmosis-associated cross-reactivity in the BioRad Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 May;14(5):638–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344352/>
79. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007 Dec 19;61(2):411–6.
80. Guigue N, Menotti J, Ribaud P. False positive galactomannan test after ice-pop ingestion. *N Engl J Med.* 2013 Jul 4;369(1):97–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23822795/>
81. Steinbach WJ, Addison RM, McLaughlin L, Gerrald Q, Martin PL, Driscoll T, et al. Prospective *Aspergillus* Galactomannan Antigen Testing in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2007 Jul;26(7):558–64.

82. Aguado JM, Vazquez L, Fernandez-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 1;60(3):405–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336623/>
83. Rüping MJGT, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*. 2008;68(14):1941–62.
84. Donhuijsen K, Petersen P, Schmid KW. Trend reversal in the frequency of mycoses in hematological neoplasias: autopsy results from 1976 to 2005. *Dtsch Arztebl Int*. 2008 Jul 14;105(28–29):501–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19626203/>
85. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, McKoy JM, Parada J, Mehta J, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Apr;39(7):425–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17310132/>
86. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep*. 2007 Nov;9(6):435–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999877/>
87. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 2009 Sep;45(14):2462–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19467584/>
88. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 Jan 1;66(Supplement 1):i5–14.
89. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 15;72(Suppl 2):S121–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709127/>
90. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients.

- Haematologica. 2017 Feb 28;102(3):433–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011902/>
91. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1068–75.
 92. Pagano L, Caira M. Risks for infection in patients with myelodysplasia and acute leukemia. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Dec;25(6):612–8.
 93. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov;30 Suppl 1(SUPPL. 1):51–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17689933/>
 94. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013 Aug;21(8):2303–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23519568/>
 95. Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017 Mar;72(suppl_1):i19–28.
 96. Stoma I, Karpov I, Uss A, Krivenko S, Iskrov I, Milanovich N, et al. Low Levels of Procalcitonin or Presepsin Combined with Significantly Elevated C-reactive Protein May Suggest an Invasive Fungal Infection in Hematological Patients With Febrile Neutropenia. *Hemasphere*. 2019 Feb 1;3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723809/>
 97. Üniversitesi Tıp Fakültesi G, Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı K. KANSER HASTALARINDA İNFEKSİYON* Esin ŞENOL.
 98. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):986–9.
 99. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, et al. Risk Factors and Attributable Mortality Associated with Superinfections in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 1997 Apr 1;24(4):575–9.
 100. Racil Z, Kocmanova I, Toskova M, Buresova L, Weinbergerova B, Lengerova M, et al. Galactomannan detection in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological diseases—the role of factors affecting assay performance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011 Dec;15(12):e874–81.

101. Hayden R, Pounds S, Knapp K, Petraitiene R, Schaufele RL, Sein T, et al. Galactomannan Antigenemia in Pediatric Oncology Patients With Invasive Aspergillosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008 Sep;27(9):815–9.
102. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 May 15;42(10):1417–727.
103. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and Computed Tomography-Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Nov 1;41(9):1242–50.
104. Uneno Y, Imura H, Makuuchi Y, Tochitani K, Watanabe N. Pre-emptive antifungal therapy versus empirical antifungal therapy for febrile neutropenia in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 28;11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36440894/>
105. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2008 Oct;44(15):2192–203.
106. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Apr 15;48(8):1042–52. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/597395>
107. Herbrecht R, Neuville S, Letscher-Bru V, Natarajan-Am?? S, Lortholary O. Fungal Infections in Patients With Neutropenia. *Drugs Aging*. 2000 Nov;17(5):339–51.
108. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 May;27(5):359–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647248/>
109. Cho SY, Choi HY. Opportunistic Fungal Infection among Cancer Patients: A Ten-year Autopsy Study. *Am J Clin Pathol*. 1979 Oct 1;72(4):617–21.
110. Ito JI, Kriengkauykiat J, Dadwal SS, Arfons LM, Lazarus HM. Approaches to the early treatment of invasive fungal infection. *Leuk Lymphoma*. 2010 Sep 14;51(9):1623–31.
111. Pagano L, Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Jun;20:19–26.

112. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018 Feb 7;97(2):197–207.
113. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016 Feb 15;62(4):e1–50.
114. Shmueli H, Monely L, Shvidel L. All-Cause Mortality and Its Predictors in Haemato-Oncology Patients with Febrile Neutropenia. *J Clin Med.* 2023 Aug 29;12(17):5635.
115. Ceken S, Gedik H, Iskender G, Demirelli M, Mert D, Yapar Toros G, et al. Evaluation of Risk Factors for Mortality in Febrile Neutropenia. *The Journal of Infection in Developing Countries.* 2020 Aug 31;14(08):886–92.
116. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2014 Jan 12;93(1):13–32.